

ВЕСТНИК

СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

HERALD
of the Northwestern State
Medical University named after I.I. Mechnikov

Научно-практический журнал

Том 9 • № 2 • 2017

Основан в феврале 2009 года

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,
профессор, д-р мед. наук)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)
С.В. Столов (д-р мед. наук)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)
Н.В. Бакулина (ответственный секретарь, д-р. мед. наук)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
С.А. Сайганов (д-р. мед. наук)
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)
Е.Л. Насонов (Москва)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Ф. Шерперель (Франция)
Ю. Ямашита (Япония)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Mazurov. Honoured Science Worker member of
Academy of Sciences, professor, doctor of medicine

VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkova (professor, doctor of medicine)
S.V. Stolov (doctor of medicine)

EDITORIAL BOARD

L.A. Alikbayeva (professor, doctor of medicine)
N.V. Bakulina (executive secretary, doctor of medicine)
N.I. Glushkov (professor, doctor of medicine)
V.P. Zemlyanov (professor, doctor of medicine)
O.Yu. Kouznetzova (professor, doctor of medicine)
A.M. Lila (professor, doctor of medicine)
S.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)
Yu.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)
V.P. Medvedev (professor, doctor of medicine)
E.S. Mishin (professor, doctor of medicine)
V.I. Novikov (professor, doctor of medicine)
S.L. Plavinsky (professor, doctor of medicine)
F.P. Romanyuk (professor, doctor of medicine)
S.A. Sayganov (doctor of medicine)
E.E. Topouzov (professor, doctor of medicine)
A.I. Tyukavin (professor, doctor of medicine)
V.N. Filatov (professor, doctor of medicine)
S.B. Shustov (professor, doctor of medicine)

Editorial staff

Chairman

O.G. Hourzilava (professor, doctor of medicine)

Editorial staff

N.M. Anitchkov (St. Petersburg)
A.G. Baindurashvili (St. Petersburg)
N.N. Klimko (St. Petersburg)
V.A. Kozlov (St. Petersburg)
I.V. Mayev (Moscow)
E.L. Nasonov (Moscow)
V.A. Neverov (St. Petersburg)
M.M. Odinak (St. Petersburg)
V.G. Radchenko (St. Petersburg)
S.A. Simbirtsev (St. Petersburg)
V.N. Smirnov (St. Petersburg)
G.B. Fedoseyev (St. Petersburg)
I.S. Freidlin (St. Petersburg)
E.V. Shlyachto (St. Petersburg)
P. Scherpereel (France)
Y. Yamashita (Japan)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кировская ул., 41.
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: vestnik@szgmu.ru
Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в сети Интернет (www.elibrary.ru, szgmu.ru).

Подписано в печать 22.03.2017 Формат 60x84/8. Объем 16,25 п.л.
Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000
Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов

ВЫСОКОРЕНИНОВЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ СИМПТОМА К ДИАГНОЗУ 7

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов

ОТ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ К ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ..... 19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.Г. Хурцилава, М.А. Волох, А.М. Лиля, С.А. Аксенова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ГЕМИФАЦИАЛЬНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННОГО ПОЛНОСЛОЙНОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА 28

Н.И. Енукашвили, А.А. Айзенштадт, В.В. Багаева, О.В. Сутильникова, Д.А. Иволгин, И.И. Масленникова, С.В. Новикова, Ш.Ф. Адьлов

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИБРИНОВОГО КЛЕЯ НА ОСНОВЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ СКАФФОЛДА ДЛЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК..... 35

Д.А. Хомякова, С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин

ОСОБЕННОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА 44

Т.Ю. Громько, С.А. Сайганов

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА..... 51

М.В. Мельников, А.В. Сотников, С.А. Винничук, В.М. Мельников, Д.С. Коростелев

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ЭМБОЛИЙ КАК ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ (ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ) 60

Л.З. Гурицкая, Н.Ю. Коханенко, А.Л. Луговой, Е.А. Морозов, С.А. Данилов, А.Л. Иванов

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С СУБ- И ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 67

В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, Н.А. Дымникова

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СВЯЗЬ ИХ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА..... 73

Т.Г. Фалеева

ПОТОЖИРОВЫЕ СЛЕДЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ОБЪЕКТ ДНК-ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ.. 78

И.Б. Ершова, Т.В. Ширина, Т.А. Гончарова

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ 85

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.А. Афлитонов, С.А. Артюшкин, С.А. Парцерняк, А.Н. Мироненко, А.С. Парцерняк, С.Ю. Наумов, Е.В. Безрукова, А.А. Топанова

ВЕРИФИКАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНОСИТА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ90

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.В. Зелионко, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов

ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ НА ОСНОВЕ КОМПЕТЕНТНОСТНО-ДЕЯТЕЛЬНОГО ПОДХОДА 97

И.А. Купеева, К.И. Разнатовский, Р.А. Раводин

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОГО РАБОЧЕГО МЕСТА ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ 103

ПОСЛЕДИПЛОМНАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ

О.А. Ризаханова, Е.А. Мельникова, В.Н. Филатов, Н.Т. Гончар

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ КРИТЕРИЕВ КАЧЕСТВА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ В УСЛОВИЯХ МОДЕРНИЗАЦИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ..... 109

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.И. Головкин, О.А. Овдиенко, М.Л. Тихонова, Д.А. Гулак, С.Н. Жулёв

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-АМИЛОИДНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАСКУЛИТА..... 114

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, И.М. Ефимов, О.И. Тимонина, Ю.О. Гарьшина

ЭКСТРАПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОГО СЛУЧАЯ..... 117

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.В. Никифоренко, Э.Л. Латария, К.О. Шарвадзе, С.А. Дадалов

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ..... 121

Н.Г. Зумбулидзе, В.М. Хокканен, Ф.О. Касымов

ДИРОФИЛЯРИОЗ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ЗОНЕ УМЕРЕННОГО КЛИМАТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 125

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.М. Данилов, С.Е. Климов, О.А. Романенко, А.О. Родин

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ КРОВОПОТЕРИ, ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЗАДИОБОДОЧНОГО ГАСТРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА 131

CONTENTS

REVIEW

- A.V. Barsukov, N.N. Korneychuk, S.B. Shustov*
HIGH-RENIN HYPERTENSIONS: FROM SYMPTOM TO DIAGNOSIS..... 7
- I.R. Mavlyanov, A.H. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov*
FROM PATHOLOGICAL PROCESSES TO PATHOGENESIS
OF MEDICALLY ALLERGY 19

ORIGINAL ARTICLES

- O.G. Hurtsilava, M.A. Voloh, A.M. Lila, S.A. Aksenova*
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS POSTOPERATIVE PERIOD AT
HEMIFACIAL ALLOGRAFTS AVASCULAR SKIN FLAP 28
- N.I. Erukashvily, A.A. Aizenshtadt, V.V. Bagaeva, O.V. Supilnikova,
D.A. Ivolgin, I.I. Maslennikova, S.V. Novikova, Sh.F. Adylov*
ASSESSING THE POSSIBILITY TO APPLY THE FIBRIN GLUE BY CORD BLOOD PLASMA AS A
SCAFFOLD FOR MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTATION..... 35
- D.A. Khomyakova, S.A. Sayganov, Y.N. Grishkin*
FEATURES OF LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION
IN PATIENTS WITH NON Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION
AFTER PERCUTANEOUS INTERVENTION..... 44
- T.Y. Gromyko, S.A. Sayganov*
REMODELLING OF THE LEFT ATRIAL AT THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN
VARIOUS METHODS OF SINUS RHYTHM RECOVERY 51
- M.V. Melnikov, A.V. Sotnikov, S.A. Vinnichuk, V.M. Melnikov, D.S. Korostelev*
POTENTIAL ROLE OF INTRAVITAL ARTERIAL EMBOLOGENIC THROMBI
ON CARDIO-VASCULAR CATASTROPHIC EVENTS ACCORDING
TO POSTMORTEM INVESTIGATIONS..... 60
- L.Z. Gurtskaya, N.Y. Kokhanenko, A.L. Lugovoy, S.A. Danilov, A.L. Ivanov, E.A. Morozov*
DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS IN
PATIENTS WITH SUB- AND DECOMPENSATED CARDIOVASCULAR DISEASES..... 77
- V.A. Kostenko, E.A. Skorodumova, E.G. Skorodumova, A.V. Rysev, N.A. Dymnikova*
PROGNOSTIC VALUE OF SOME INDICES OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH ACUTE
DECOMPENSATED HEART FAILURE IN CORRELATION
WITH INFLAMMATORY STRESS MARKERS 73
- T.G. Faleeva*
SWEAT AND FAT TRACES OF THE PERSON AS OBJECT
OF DNA IDENTIFICATION OF THE PERSONALITY..... 78
- I.B. Ershova, T.V. Shirina, T.A. Goncharova*
PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL FUNCTION IN CHILDREN WITH
DIFFERENT TYPES OF FEEDING UNDER STRESSFUL CONDITIONS 85

HEALTH CARE

- M.A. Aflitonov, S.A. Artyushkin, S.A. Partsernyak, A.N. Mironenko,
A.S. Partsernyak, S.Y. Naumov, E.V. Bezrukova, A.A. Topanova*
VERIFICATION AND TREATMENT OF RESISTANT CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL
POLYPS AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY 90

PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

A.V. Zelionko, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov

PRINCIPLES OF FORMATION IN THE POPULATION HEALTH SAVING BEHAVIOR BASED
ON COMPETENCE-ACTIVE APPROACH 97

I.A. Kupeeva, K.I. Raznatovsky, R.A. Ravodin

DEVELOPMENT OF AN AUTOMATED WORKPLACE
OF THE DOCTOR-SPECIALIST IN DERMATOLOVENEROLOGY 103

POSTGRADUATE STUDIES

O.A. Rizakhanova, E.A. Melnikova, V.N. Filatov, N.T. Gonchar

USING QUALITY EVALUATION CRITERIA
FOR EDUCATIONAL SERVICES IMPROVEMENT IN THE CHALLENGING
POST-GRADUATE MEDICAL EDUCATION CONDITIONS..... 109

CASE REPORT

V.I. Golovkin, O.A. Ovdienko, M.L. Tikhonova, D.A. Gulak, S.N. Zhulev

EFFICIENT TREATMENT TO BETA-AMYLOID VASCULITIS 114

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, I.M. Ephymov, O.I. Timonina, J.O. Garishina

EXTRAPONTINE MYELINOLYSIS: CLINICAL AND IMMUNOLOGY FEATURES ONE CASE 117

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, A.V. Nikiforenko, E.L. Latariya, K.O. Sharvadze, S.A. Dadalov

FEATURES OF COLON DIVERTICULOSIS LATE COMPLICATIONS SURGICAL TREATMENT 121

N.G. Zumbulidze, V.M. Khokkanen, F.O. Kasimov

OCULAR DIROFILARIASIS CASES IN A TEMPERATE ZONE 125

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, A.M. Danilov

THE WAY OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CHRONIC DUODENAL ULCER,
COMPLICATED BY BLEEDING WITH SEVERE BLOOD LOSS AFTER RETROCOLIC
GASTROJEJUNOSTOMY 131

ВЫСОКОРЕНИНОВЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ СИМПТОМА К ДИАГНОЗУ

А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Освещены современные представления о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также механизмы повышения кровяного давления в зависимости от ее активности. Представлены данные о распространенности и особенностях течения артериальной гипертензии с высоким уровнем ренина. Наряду с эссенциальной высокорениновой артериальной гипертензией рассмотрены вторичные артериальные гипертензии, сопровождающиеся высоким рениновым статусом, что усиливает диагностическую значимость определения данного вещества, а также объясняет особенности патофизиологических процессов, происходящих в организме больных. Продемонстрирована диагностическая значимость исследования ренинового статуса, позволяющего определить более успешную стратегию антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рениновый статус, высокорениновая артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет интегральную роль в гомеостазе кровяного давления, тканевой перфузии, объёма внеклеточной жидкости. РААС функционирует как необычная эндокринная ось, в которой главный эффекторный гормон (ангиотензин II) синтезируется во внеклеточном пространстве в результате протеолитического расщепления его предшественников. Ключевым регулятором активности РААС считается ренин, регулируемая секреция которого инициирует весь каскадный цикл названной системы. Несмотря на то, что открытие ренина датировано последними годами XIX столетия, значимость РААС в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных расстройств стала очевидной и достаточно изученной лишь в 1970-1980-е годы, что, во многом обусловлено появлением на фармацевтическом рынке средств – блокаторов этой системы [1]. В 1898 г. скандинавские исследователи Tigerstedt и Bergmann опубликовали научные данные о существовании тепло-неустойчивой субстанции в экстракте коркового слоя почки кролика. Введение этого вещества в кровотоки другим лабораторным животным приводило к значительной системной гипертензии [2]. Описанный прессорный агент, секретлируемый почками, по предложению Tigerstedt и Bergmann, получил название “ренин”. На протяжении последующих трёх десятилетий наблюдалась оживлённая научная дискуссия относительно правомочности существования регуляторной системы с участием ренина. Опубликованная в 1934 г. работа Goldblatt et al. [3] показала нали-

чие резкого прироста кровяного давления в ответ на ренальную ишемию, индуцированную пережатием почечной артерии, став важной вехой в понимании механизмов регуляции синтеза ренина и его роли в патогенезе гипертензии. Вскоре было установлено, что ишемизированная почка, в дополнение к ренину, выделяет теплоустойчивую короткоживущую субстанцию. Эта научная находка способствовала формированию представлений о том, что прессорная активность ренина не является прямой, а реализуется посредством его протеолитического действия в отношении субстрата, находящегося в плазме (в конечном итоге, названного ангиотензиногеном), необходимого для образования активного прессорного пептида. Первоначально таковой был обозначен как “ангиотонин” или “гипертензин” различными, соревнующимися в этой научной эстафете исследовательскими группами из США (Page et al.) и Аргентины (Braun-Menendez et al.), которые, в конечном итоге, компромиссно согласились на термин “ангиотензин” [4]. В начале 1950-х годов L.T. Jr Skeggs et al. обнаружили, что ангиотензин существует в двух формах, которые в последующем получили название “ангиотензин I” и “ангиотензин II” [5]. В более поздних работах было установлено, что ангиотензин I расщепляется содержащимся в плазме энзимом, названным ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ), с образованием ангиотензина II [6]. Последующие работы Laragh, Genest, Davis, Ganong и других исследователей показали, что ангиотензин II обладает способностью стимулировать секрецию

альдостерона в коре надпочечников – главного регулятора баланса калия и натрия [7]. Таким образом, во второй половине XX столетия стало очевидным существование единой системы (РААС), вовлечённой в регуляцию как артериального давления, так и водно-электролитного баланса в организме.

Классический энзиматический каскад РААС сегодня хорошо известен и представлен в ряде изданий. Начальным звеном РААС служит юкстагломерулярный аппарат (ЮГА), где происходит биосинтез ренина. Клетки ЮГА расположены в области приносящих (а иногда, выносящих) артериол клубочка почки. Ренин, представляющий собой протеазу, синтезируется из предшественника – проренина [8]. В гранулах ЮГА-клеток запасается активная форма ренина, и в ответ на различные стимулы высвобождается сначала в почечный, а затем системный кровоток. Каждая молекула ренина способствует образованию нескольких молекул ангиотензина I [9]. Оцениваемая в периферической крови концентрация иммунореактивного ренина на 70-90% представлена проренином. Принципиально, секреция ренина регулируется при участии четырёх взаимодействующих факторов [10]. Во-первых, за счёт барорефлекторного механизма в афферентных артериолах, который срабатывает в ответ на изменение перфузионного давления (например, в условиях ортостаза). Во-вторых, посредством хеморецепторного механизма, реагирующего на изменение концентрации хлора в клетках плотного пятна (*macula densa*) дистальных трубочек (которые тесно прилегают к клеткам, продуцирующим ренин и фактически вместе с ними образуют ЮГА). Третий механизм секреции ренина представлен участием симпатической стимуляции бета₁-адренорецепторов ЮГА. В-четвёртых, определённое значение имеет прямое подавляющее действие ангиотензина II в отношении активности юкста-гломерулярных клеток по механизму отрицательной обратной связи.

Циркулирующий ренин, проникая в ткани (эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов, эндокард), локально запускает дальнейший каскад реакций с образованием ангиотензина I, ангиотензина II, альдостерона. Ренин обеспечивает отщепление N-концевого фрагмента ангиотензиногена (глобулина с большой молекулярной массой) с образованием биологически инертного декапептида ангиотензина I. Первичное место продукции ангиотензиногена – печень, однако экспрессия mRNA ангиотензиногена об-

наружена и в других тканях – почках, головном мозге, сердце, сосудах, надпочечниках, яичниках, плаценте, жировой ткани [11]. Содержание ангиотензиногена в плазме относительно стабильно и не изменяется быстро, однако печеночная и внепеченочная продукция последнего увеличивается под влиянием эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов, эстрогенов и других половых стероидов, тиреоидных гормонов, воспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа), ангиотензина II [11]. Надпочечниковая недостаточность, орхихтомия, гипотиреоз, дефицит инсулина ассоциированы со снижением плазменной концентрации и/или тканевой экспрессии mRNA ангиотензиногена. Длительное увеличение концентрации ангиотензиногена, наблюдаемое при беременности, синдроме Кушинга, терапии стероидами может вносить патогенетический вклад в развитие гипертензии, однако существуют указания на то, что хроническая стимуляция синтеза ангиотензиногена может быть частично компенсирована посредством снижения секреции ренина [1].

Ангиотензин I конвертируется в активный октапептид ангиотензин II посредством удаления C-концевого дипептида ангиотензин-превращающим ферментом. Этот этап биосинтеза ангиотензина II происходит на поверхности эндотелия. Существуют также альтернативные пути образования ангиотензина II напрямую из ангиотензиногена под воздействием катепсина G, калликреина и тонина, а также из ангиотензина I при участии химазы, наиболее активной в ткани сердца и сосудов [12]. Не АПФ-зависимые пути образования ангиотензина II активно изучаются. Известно, что в интактных почках 40% этого гормона образуется без участия АПФ, а в сердце, каротидных артериях человека, атеросклеротической бляшке экспериментальных животных – химазы служат доминирующим фактором образования ангиотензина II [12; 13].

Ангиотензин I и ангиотензин II являются субстанциями с очень коротким периодом полужизни. Они синтезируются максимально близко к месту их действия, при этом ренин служит циркулирующим гормональным сигналом, который запускает весь каскад реакций на эндотелиоцитах в различных локальных участках. Разнонаправленные эффекты ангиотензина II играют ключевую роль в поддержании циркуляторного гомеостаза. Наряду со стимулирующим действием в отношении секреции альдостерона корой надпочечников, ангиотензин II через активацию рецепторов первого типа (AT₁)

приводит к констрикции почечных и системных артериол, повышению реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона, пролиферации гладкомышечных клеток, гипертрофии стенки сосудов и миокарда, фиброзированию тканей, активации симпатoadренальной системы, оксидативному стрессу. Рост АД и ОЦК, возникающий вследствие воздействия ангиотензина II и альдостерона на их органы-мишени, способствует поддержанию почечной перфузии и тем самым влечёт за собой снижение синтеза ренина. Установлена самостоятельная способность ангиотензина II подавлять синтез и секрецию ренина посредством активации AT_1 рецепторов ЮГА почек [14]. Кстати, блокада синтеза ангиотензина II ингибиторами АПФ или его действия на AT_1 рецепторы сартанами приводит к повышению секреции ренина клетками юктагломерулярного аппарата [15].

Активация рецепторов ангиотензина II второго типа (AT_2) рецепторов приводит к противоположным эффектам. Под действием аминокпептидазы-А из ангиотензина II образуется ангиотензин III. Под влиянием аминокпептидазы N из ангиотензина III образуется ангиотензин IV, который имеет сродство к AT_1 и AT_2 рецепторам, но менее значительное чем у ангиотензина II. Реализация эффектов ангиотензина III и ангиотензина IV осуществляется путем стимуляции AT_3 и AT_4 рецепторов [16]. Соотношение активности ангиотензиновых рецепторов 1, 2, 3, 4 типов продолжает уточняться. Альтернативная РАС представлена АПФ-2, ферментом, преобразующим ангиотензин I и ангиотензин II в ангиотензин (1-7), который, стимулируя mas-рецепторы в органах-мишенях (почках, сердце, головном мозге, сосудах), оказывает действие, противоположное ангиотензину II. Это способствует вазодилатации, антипролиферации, антикоагуляции и натрийурезу [17].

Доказано, что ренин, помимо ферментативной, обладает также и гормональной активностью, воздействуя непосредственно на рецепторы к ренину, локализирующиеся в различных органах (головном мозге, сердце, сосудах, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, яичниках, жировой ткани). К указанным рецепторам имеет сродство и проренин, который может воздействовать на них без расщепления до ренина. Стимуляция рениновых рецепторов способствует активации пролиферации и фиброзированию органов-мишеней [18].

В отдельно взятых тканях обнаружена экспрессия мРНК ренина и ангиотензиногена (в

частности, головном мозге, коре надпочечников). Показано, что 90% активности ренина в надпочечнике приходится на клубочковый слой и более 90% ангиотензина II в коре надпочечника имеет местное происхождение. У экспериментальных животных двусторонняя нефрэктомия не снижает синтез супраренального ренина [19]. Эти данные поддерживают гипотезу о независимой (внепочечной) продукции ренина (а, следовательно, и ангиотензина II) в надпочечниках. Не ясно, функционирует ли надпочечниковая РАС как паракринная или аутокринная система или она имеет самостоятельное патологическое значение в продукции ангиотензина II, оказывающего не только местное, но и системное действие.

С учётом существования двух очевидных факторов, оказывающих ключевое влияние на уровень кровяного давления, а именно, фактора объёма (поддерживающего сердечный выброс и кровоток) и фактора активности РААС (поддерживающей периферическое сосудистое сопротивление), в соответствии с научной концепцией J.H. Laragh et al. (2011) выделено два патогенетических варианта системной гипертензии [20]. Первый из таковых представлен объём-зависимой (натрий-зависимой) АГ, обусловленной увеличением объёма циркулирующей крови. Второй вариант характеризуется чрезмерной вазоконстрикцией при реализации сосудосуживающих эффектов РААС, – т.н. ренин-зависимая АГ.

Основанный на тестировании ренина диагностический подход базируется на концепции, согласно которой, независимо от текущего медикаментозного лечения, субнормальная АРП ($<0,65$ нг/мл/ч) указывает на объём-зависимую гипертензию с задержкой натрия и жидкости в организме, в то время как значение $> 6,5$ нг/мл/ч указывает на ренин-зависимую гипертензию с чрезмерной активацией РААС и сужением сосудов [21]. Норморениновым считается вариант с промежуточными значениями АРП (0,65-6,5 нг/мл/ч). Граничное значение АРП (0,65 нг/мл/ч) для разделения низко- и норморенинового статуса обосновано результатами исследований, выполненных у здоровых субъектов, в соответствии с которыми при нормальном потреблении натрия самая низкая АРП составляет 0,65 нг/мл/ч. [22]. Единицы измерения прямого ренина варьируют и зависят от предпочтений и технических возможностей отдельно взятой лаборатории. Так, низкорениновый и, напротив, высокорениновый статус определяются при

концентрации прямого ренина $<6,5$ и >45 мкЕд/мл, $<2,8$ и $>39,9$ пмоль/л или $<0,8$ и >128 пг/мл соответственно. Однако, возможны некоторые колебания граничных значений в зависимости от фирмы-изготовителя наборов реактивов [23, 24]. Следует полагать, что со временем, по мере совершенствования методов лабораторных исследований, повышения их чувствительности и специфичности, будет возможен пересмотр количественных критериев гипо- и гиперрениновой гипертензии.

Популяция гетерогенна по активности ренина плазмы. Установлено, что уровень ренина в плазме широко варьирует у больных эссенциальной АГ. Приблизительно 15% пациентов имеют незначительное либо умеренное увеличение активности ренина плазмы. Такая высокорениновая гипертензия чаще встречается среди молодых лиц (особенно, мужчин) с гиперсимпатикотонией и некоторым уменьшением объема циркулирующей плазмы. В обсервационном исследовании M.N. Aldermann et al. (1991), в котором участвовали 1717 пациентов с нелеченной мягкой и умеренной гипертензией (средний возраст участников 53 года, доля мужчин – 67%, доля афроамериканцев – 64%), было установлено, что встречаемость норморениновой формы заболевания составляет 56%, низкорениновой – 32%, высокорениновой – 12%. Примечательно, что пациенты с разным рениновым статусом характеризовались практически одинаковыми уровнями систолического АД, при этом диастолическое АД высокорениновых пациентов превышало таковое у норморениновых и низкорениновых лиц [25]. В более позднем обсервационном проекте британского общества гипертензии была подтверждена сходная структура встречаемости низкого, нормального и высокого ренинового статуса среди 850 леченных антигипертензивными препаратами пациентов, находившихся под наблюдением в амбулаторном звене [26].

При анализе выборки 790 леченных и не леченных пациентов (средний возраст $47,4 \pm 14,8$ лет) с АГ как правило, исходно неизвестного генеза, направленных различными врачами для оценки состояния РААС в Лабораторную службу Хеликс, нами было изучено распределение ренинового статуса. По данным лаборатории, нормальная концентрация прямого ренина в крови соответствует 2,8-39,9 мкМЕ/мл. Исходя из этого, высокорениновый статус ($>39,9$ мкМЕ/мл) наблюдался у 25% выборки, норморениновый – у 67%, и низкорениновый ($<2,8$ мкМЕ/мл) – у 8% [27].

Применительно к выше указанным зарубежным и собственным исследованиям, в которых оценка ренинового статуса осуществлялась без детального уточнения присутствия различных заболеваний, сопровождающихся повышением содержания в крови ренина, следует предположить, что истинная распространенность эссенциальной гиперрениновой гипертензии может оказаться несколько меньшей.

Существуют определённые демографические особенности распределения ренинового статуса в популяции. В ранних исследованиях, посвящённых количественной оценке показателей РААС у пациентов с АГ было установлено, что, в отличие от концентрации альдостерона, содержанию ренина плазмы присуща тенденция к уменьшению с возрастом [28]. В эпидемиологическом исследовании PREVEND, выполненном в Нидерландах с включением 6228 человек в возрасте 28-75 лет, была установлена прямая линейная зависимость доли мужчин-участников от концентрации ренина плазмы (т.е. мужчины преобладали в максимальном квинтиле ренина) и, напротив, отрицательная линейная зависимость возраста субъектов от концентрации ренина плазмы (т.е. возраст оказался максимальным среди участников, отнесённых к минимальному квинтилю ренина) [29].

Учитывая вышеизложенное, изучение ренинового статуса пациента представляет практический интерес. Ренин может быть измерен посредством определения его концентрации в плазме либо оценки активности ренина плазмы. Концентрация прямого ренина является мерой массы ренина в циркулирующей крови (вне зависимости от его ферментативной активности), в то время как АРП служит мерой ферментативной активности ренина, то есть мерой его способности превращать ангиотензиноген в ангиотензин I. В целом, АРП коррелирует с концентрацией прямого ренина, однако эта взаимосвязь может нарушаться в некоторых случаях, например, при применении прямых ингибиторов ренина [20]. Считается, что используемое в настоящее время определение концентрации прямого ренина в отличие от исследования АРП характеризуется меньшей вариабельностью и большей воспроизводимостью результатов, а полученное значение практически не зависит от уровня эндогенного ангиотензиногена [30].

Выраженность поражения органов мишеней, в частности ремоделирования левых отделов сердца, почечной дисфункции в зависимости от ренинового профиля изучалась в различных ра-

ботах. Множественный регрессионный анализ, предпринятый M. Koga et al. (1998) показал, что высокая активность ренина плазмы является предиктором электрокардиографических признаков ГЛЖ как у мужчин, так и у женщин с АГ [31]. Данные собственных наблюдений за пациентами с гипертензией, показали, что индексированные по площади поверхности тела масса миокарда левого желудочка и объем левого предсердия, находились в прямой взаимосвязи с концентрацией ангиотензина I и альдостерона в крови [32, 33]. В многоцентровом англо-скандинавском исследовании ASCOT была обнаружена связь высокой АРП с риском развития почечной недостаточности [34].

M.H. Alderman et al. (1997) опубликовали данные о риске возникновения инфаркта миокарда у пациентов с мягкой и умеренной АГ в зависимости от АРП при средней продолжительности наблюдения в 3,6 лет [35]. Лица с высоким рениновым статусом характеризовались более чем трехкратным риском развития этого осложнения по сравнению с низкорениновыми субъектами (9,3 против 2,5 на 1000 человек за год).

Суб-анализ данных исследования HOPE, участники которого имели стабильное кардиоваскулярное заболевание или сахарный диабет в сочетании с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, показал, что наличие высокой относительно низкой АРП на этапе скрининга было ассоциировано с возрастанием в процессе последующего наблюдения вероятности возникновения главных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) на 49%, сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, любой смерти на 55%, сердечной недостаточности на 56% [36].

В проведенном проспективном исследовании 3791 пациентов (средний возраст 52 года) с гипертензией было отмечено, что исходная (до начала лечения) высокая активность ренина плазмы ассоциировалась с относительным приростом смертности от всех причин на 37% ($p < 0,001$) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ($p < 0,001$). Продолжительность наблюдения составила в среднем 16 лет. Авторы показали, что АРП значительно увеличивает риск, определяемый по Фремингемской модели [37].

Авторы исследования PREVEND [29] установили, что кровяное давление и ренин плазмы симультанно увеличивают сердечно-сосудистый риск. Другими словами, нахождение пациента в подгруппе наиболее высокого систолического АД и одновременно наиболее высокой

концентрации ренина влечёт за собой наихудший сценарий развития кардиоваскулярных последствий при долговременном наблюдении по сравнению с нормотензивными лицами с низким содержанием ренина в плазме.

Важно подчеркнуть, что уровень ренина плазмы служит надёжным прогностическим признаком прежде всего у нелеченых больных АГ. Проведенные многочисленные исследования показали, что связь между ренином плазмы и кардиоваскулярным риском у пациентов, получавших лечение, неустойчива в различных группах гипертензивной популяции в различных клинических условиях, свидетельствуя о необходимости дальнейших исследований в этом направлении [38]. Нельзя также не заметить, что лица, получающие ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, в последующем имеют значительно меньший риск возникновения сердечно-сосудистых событий, однако сама по себе терапия названными классами лекарственных средств сопровождается приростом АРП. По-видимому, вклад этого прироста не столь существенен для какого-либо ремоделирования органов-мишеней. Во всяком случае органопротективные свойства ингибиторов АПФ и сартанов явно превосходят гипотетические последствия, связанные с повышением АРП на фоне их применения.

Измерение ренина плазмы до начала лечения может способствовать улучшению представлений об особенностях патогенеза гипертензии и, следовательно, может быть индикатором наиболее успешной стратегии антигипертензивной терапии. Известно, что у гипертензивных пациентов с низким рениновым статусом кровяное давление в лучшей степени корригируется назначением натрийуретических (анти-объемных) лекарственных препаратов, таких как тиазидные диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, альфа-блокаторы. Напротив, к числу препаратов, эффективных при высокой АРП, принято относить бета-блокаторы, препараты центрального действия, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ₁-рецепторов, прямые ингибиторы ренина. Эффективными у пациентов с различным рениновым статусом считаются альфа-бета-блокаторы [39, 40]. Селективные подходы к ведению высоко- и низко- рениновых больных нуждаются в дальнейшем изучении. Представляется важным метод радиочастотной абляции почечных артерий, поскольку таковой сопровождается уменьшением общего и локального по-

чечного симпатического паттерна, оказывающего влияние на продукцию ренина. Однако, для серьёзных выводов нужны специально спланированные исследования.

Наряду с эссенциальной высокорениновой АГ существует ряд вторичных артериальных гипертензий, сопровождающихся высоким рениновым статусом, что усиливает диагностическую значимость определения данного гормона, а также объясняет особенности патофизиологических процессов, происходящих в организме больных. К заболеваниям и состояниям с очень высоким уровнем ренина относят реноваскулярную гипертензию, ренин-секретирующие опухоли (рениному) и гипернефрому (синдром Grawitz, ренальную карциному). Повышение уровня ренина наблюдается также при вторичных гипертензиях, обусловленных наличием паренхиматозных заболеваний почек, феохромоцитомы. Высокий уровень ренина плазмы не обязательно ассоциирован с повышенным кровяным давлением. Существует ряд состояний, сопровождающихся высоким рениновым статусом и нормальным (или даже пониженным) кровяным давлением. Речь, в частности, идёт о нефротическом синдроме, хронической надпочечниковой недостаточности, кровотечениях, сердечной недостаточности, циррозе печени, дегидратации. При выявлении повышенного уровня ренина необходимо помнить о возможном наличии синдрома Барттера-Гительмана, для которого характерны гипокалиемия, гиперальдостеронизм, а также нормотензия.

В одном из недавно опубликованных исследований румынскими авторами [41] было отмечено, что из 321 молодого пациента с выраженной гипертензией в возрасте от 18 до 35 лет у 121 определялся повышенный уровень ренина плазмы (обозначенный местной лабораторией как $>4,3$ нг/мл). Анализ причин, лежащих в основе патогенеза высокорениновой АГ, позволил выявить стеноз почечной артерии в 40,5% случаев, феохромоцитому в 49,59% случаев, одностороннюю гипоплазию почки в 6,61% случаев, почечно-клеточный рак в 3,3%. Из названных состояний, рак почки сопровождался самым высоким уровнем ренина в плазме. Исследователи пришли к заключению о том, что определение ренина плазмы у молодых пациентов с артериальной гипертензией, особенно с умеренно высокими значениями АД является важным в выяснении этиологии АГ [41].

Реноваскулярная АГ возникает при наличии гемодинамически значимого (50-70%) стено-

за почечной артерии, приводящего к ишемии почки и активации РААС. Встречаемость реноваскулярной гипертензии составляет 4% среди всех случаев АГ [42]. Наиболее частыми причинами развития реноваскулярной гипертензии служат атеросклероз почечных артерий (75% случаев), фибромышечная дисплазия (20-25%), неспецифический аортоартериит (5-15%) [43, 44]. По данным крупномасштабного популяционного исследования, гемодинамически значимый стеноз почечных артерий выявлялся у 6,8% лиц старше 65 лет [45]. Вместе с тем, при наличии признаков генерализованного атеросклероза стенозирующее поражение почечных артерий было отмечено в 50% случаев. [46, 47]. Фибромышечная дисплазия, вторая по частоте причина реноваскулярной АГ, чаще встречается у лиц молодого возраста, преимущественно женщин. К относительно редким причинам реноваскулярных АГ следует отнести коллагенозы (неспецифический аортоартериит и другие), гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии, а также врожденную патологию (атрезию и гипоплазию почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы). Среди клинико-anamnestических особенностей реноваскулярной АГ следует выделить ранний или наоборот поздний дебют гипертензии, резистентный её характер, отсутствие должного снижения АД в ночные часы, признаки мультифокального атеросклероза, ухудшение функции почек после начала приема ингибиторов АПФ, гипертонические кризы с отеком легких. В физикальном статусе следует обратить внимание на сосудистые шумы при выслушивании живота в проекции почечных артерий, иные сосудистые шумы, выраженную ангиопатию сетчатки [48]. Асимметрия размеров почек по данным УЗИ обнаруживается у 60-70% пациентов с реноваскулярной АГ. С целью диагностики нарушений почечного кровотока используется дуплексное сканирование почечных артерий (специфичность метода 98%, чувствительность – 97%) [49]. Высокоинформативными исследованиями являются спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография, а «золотым стандартом» диагностики – брюшная ангиография. Селективный забор крови из почечных вен с определением соотношения АРП с обеих сторон и в нижней полой вене обладает низкой чувствительностью и специфичностью и не может быть рекомендован для скрининга реноваскулярной гипертензии, однако данная методика позволяет оценить функциональную

значимость стеноза [44, 48]. Решение о тактике лечения пациентов с реноваскулярной АГ принимается с учетом данных дополнительных исследований. Чрескожное стентирование почечной артерии показано у больных молодого возраста, преимущественно женщин, с неконтролируемой АГ при фибромышечной дисплазии (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Эффективность данной процедуры продемонстрирована в 82-100% случаев, однако, возможен рестеноз в 10-11% [42]. При атеросклеротическом стенозе почечной артерии чрескожное стентирование не рекомендуется, в случае если последние 6-12 месяцев функция почек оставалась стабильной и АГ удалось контролировать с помощью адекватной медикаментозной терапии (класс рекомендаций II, уровень доказанности B) [50].

Ренинома (опухоль из юктагломерулярных клеток – гладкомышечных клеток афферентных артериол юктагломерулярного аппарата, синдром Robertson-Kihara) считается весьма редкой причиной ренин-опосредованной АГ и сопровождается выраженным повышением уровня ренина. Со времен первого доклада P. Robertson et al. в 1967 [51] до настоящего времени опубликовано немногим более 100 клинических случаев данного заболевания [52]. Ренинома, как правило, диагностируется у подростков и лиц молодого возраста, редко у детей и пожилых лиц [53, 54, 55, 56]. Соотношение больных рениномой мужчин и женщин составляет 1:1,8 [54]. Ренинома сопровождается триадой симптомов – артериальной гипертензией, повышением АРП, гипокалиемией. Ренинома представляет собой доброкачественную опухоль, однако, описаны единичные клинические случаи злокачественного течения с сосудистой инвазией и метастазированием в легкие [57, 58]. Автономная стойкая секреция ренина юктагломерулярными клетками приводит к активации РААС, периферической вазоконстрикции, задержке натрия, системной гипертензии с развитием гипокалиемии и метаболического алкалоза [59]. Эти патофизиологические изменения не являются специфичными для рениномы и, как правило, присутствуют при всех ренин-опосредованных гипертензиях. В связи с наличием гиперальдостеронизма, пациенты могут жаловаться на частые мочеиспускания, мышечную слабость [60]. Размеры рениномы, как правило, не превышают 2-3 см [61]. Эта опухоль располагается поверхностно в корковом веществе почки, имеет при радиологическом изображении пониженную плотность либо, сопоста-

вимую с плотностью почечной паренхимы, что может вести к ошибочному заключению о наличии кисты или других доброкачественных поражений почек [62]. По мнению некоторых авторов [63], рениному следует заподозрить при наличии радиологического изображения почечной кисты и пароксизмальной либо злокачественной гипертензии. При исследовании уровня ренина выявляется его повышение в 2-7 раз относительно референсных величин. Высокая концентрация альдостерона плазмы, гипокалиемия и метаболический алкалоз могут направить диагностический поиск на исключение ренальных и супраренальных причин гипертензии. После выявления высокоренинового статуса при артериальной гипертензии важно провести дифференциальную диагностику между первичным источником (секрецией ренина опухолью) и вторичными причинами гиперренинемии (например, стенозом почечной артерии, ренопаренхиматозными заболеваниями, феохромоцитомой). Селективный забор крови из почечных вен с определением соотношения содержания ренина с обеих сторон и в нижней полой вене используется для определения локализации (стороны) гиперпродукции ренина [64]. Особенно это актуально при малых размерах опухоли, не выявляемых КТ и МРТ [65]. Было высказано предположение, что соотношение $> 1,5$ является диагностически значимым [60]. До оперативного лечения рениномы, по-видимому, патогенетически обосновано назначение препаратов, подавляющих активность РААС – ингибиторов ренина, ингибиторов АПФ, сартанов, возможно антагонистов альдостерона [66]. После хирургического удаления опухоли (резекция почки) артериальное давление в большинстве случаев нормализуется [60]. Отдельные случаи персистирующей гипертензии после устранения рениномы обусловлены другими причинами гипертензии либо изменениями внутренних органов, связанными с длительно существующей АГ [61, 67]. Долгосрочные наблюдения за такими пациентами практически не освещены в доступной литературе.

С очень высоким уровнем ренина в плазме протекает гипернефрома (синдром Grawitz, ренальная карцинома). В клинической картине следует обратить особое внимание на одностороннюю боль в пояснице, потерю аппетита, похудание, макрогематурию. Повышение ренина носит многократный характер относительно нормы.

Имеются сообщения о ренин-секретирующих экстраренальных опухолях – карциноме легких, аденокарциноме поджелудочной желе-

зы, маточной трубы [68]. Обзорная рентгенография имеет ограниченное диагностическое значение. На рентгенограммах грудной полости иногда выявляются вторичные изменения при артериальной гипертензии, такие как кардиомегалия, кардиогенный отек легких.

Ещё одним патогенетическим фактором высокорениновой гипертензии служит хромоаффинома (феохромоцитома или параганглиома). Феохромоцитома – опухоль, исходящая из хромоаффинных клеток надпочечников, секретирующих один или несколько катехоламинов: адреналин, норадреналин, дофамин. Параганглиомой считается опухоль, происходящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, живота и таза [69, 70]. Случай гиперрениновой гипертензии у пациентки с норадреналин-секретирующей параганглиомой брюшинного пространства мы наблюдали в клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Течение заболевания у пациентки 53 лет характеризовалось злокачественным гипертензивным синдромом с поражением органов-мишеней (выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка, интравитреальными кровоизлияниями, преходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе). При исследовании гормонального статуса было отмечено значительное (многократное) повышение в крови уровня норметанефрина, хромогранина А, а также прямого ренина – 500 мкМЕ/мл (норма лаборатории 2,8-39,9 мкМЕ/мл). Концентрация альдостерона плазмы соответствовала референсным значениям. Через месяц после хирургического удаления параганглиомы наблюдалось достоверное уменьшение уровня АД, а также нормализация вышеперечисленных лабораторных нейрогормональных показателей в крови. Уровень прямого ренина снизился до 20,8 мкМЕ/мл, что, по-видимому, подтвердило вклад гиперкатехоламинемии, вызванной наличием гормонально активной опухоли, в генез гиперренинового статуса пациентки.

Не исключено, что у больных с гормонально активными хромоаффинными опухолями, в условиях повышенного системного артериального давления, теоретически следует ожидать снижение уровня ренина плазмы вследствие регуляции его секреции барорецепторным механизмом афферентной артериолы, реагирующей на изменение почечного перфузионного давления. В отдельных работах имеются указания

на нормальный рениновый статус у больных с надпочечниковыми феохромоцитомами [72]. Вместе с тем, нельзя не учитывать, по меньшей мере, два механизма развития гиперрениемии при хромоаффиномах. Во-первых, важное значение имеет воздействие катехоламинов на β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией РААС. Во-вторых, при вненадпочечниковых параганглиомах расположение новообразования близкое к почечной артерии может способствовать её компрессии (что было обнаружено у нашей больной в приведенном клиническом случае). Дополнительный (гиперрениновый) механизм приводит к более выраженным проявлениям гипертензии и частично объясняет персистирующую форму повышения АД при хромоаффинных новообразованиях. У некоторых больных отмечается повышение уровня альдостерона, что может приводить к диагностическим ошибкам. Кроме того, хромоаффинные клетки являются клетками диффузной нейроэндокринной системы и поэтому при опухолевом перерождении способны секретировать другие пептиды и гормоны, помимо катехоламинов: АКТГ, соматостатин, кальцитонин, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), опиоидные пептиды [73]. В литературе приведено описание 16 случаев эктопической секреции других гормонов при феохромоцитоме: 6 случаев секреции АКТГ, по 2 случая секреции кальцитонина, кортизола, а также отдельные случаи секреции интерлейкина-6, тестостерона, ВИП, альдостерона и ренина [74]. «Неклассические» клинические проявления особенно характерны для феохромоцитом сложного строения с клеточными композициями и полигормональной активностью. Гетерогенный компонент таких опухолей представлен структурами нейроэктодермального происхождения (ганглиозные, шванновские элементы). Хромоаффиномы с элементами нейроэктодермального происхождения могут секретировать энкефалины, соматостатин, субстанцию Р, кальцитонин, нейротензин, АКТГ [75].

Таким образом, исследование ренинового статуса является актуальным. Это позволяет предположительно выделить ведущий патофизиологический механизм повышения кровяного давления, а также определить более успешную стратегию антигипертензивной терапии.

Литература

1. *Atlas S.A.* The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition / S.A. Atlas // *J Manag Care Pharm.* – 2007. – Vol. 13, № 8 Suppl B. – P. 9-20.
2. *Phillips M.I.* The discovery of renin 100 years ago / M.I. Phillips, K.M. Schmidt - Ott // *News Physiol. Sci.* – 1999. – Vol. 14. – P. 271-274.
3. *Goldblatt H.* Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia / H. Goldblatt, J. Lynch, R.F. Hanzel et al. // *J. Exp. Med.* – 1934. – Vol. 59. – P. 347-379.
4. *Piepho R.W.* An overview of antihypertensive therapy in the 20th century / R.W. Piepho, J. Beal // *J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 967-977.
5. *Ferrario C.M.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-(1-7): An Evolving Story in Cardiovascular Regulation / C.M. Ferrario // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 515-521.
6. *Skeggs L.T Jr.* The preparation and function of the hypertension-converting enzyme / L.T Jr Skeggs, J.R Kahn, N.P. Shumway // *J. Exp. Med.* – 1956. – Vol. 103. – P. 295-299.
7. *Sealey J.E.* The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis / J.E Sealey, J.H Laragh In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 2 ed. New York: Raven Press. – 1995. – P. 1763-1795.
8. *Danser A.H.* Renin, pro-renin and the putative (pro) renin receptor / A.H. Danser, J. Deinum // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1069-1076.
9. *Максимов М.Л.* Лабораторная диагностика активности ренин-ангиотензин-альдостероно-вой системы / М.Л. Максимов, О.В. Дралова, В.Л. Купрейчик и соавт. // *Креативная кардиология.* – 2010. – № 1. – С. 54-61.
10. *Brown M.J.* Renin: friend or foe / M.J. Brown // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1026-1033.
11. *Morgan L.* Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology / L. Morgan, F.B. Pipkin, N. Kalsheker // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1211-1222
12. *Urata H.* Identification of high specific chymase as a major angiotensin II-forming enzyme in the human heart / H. Urata, A. Kinoshita, K.S. Misono et al. // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 22348-22357.
13. *Ihara M.* Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta / M. Ihara, H. Urata, A. Kinoshita et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1399-1405.
14. *Kurtz A.* Regulation of renin secretion by angiotensin II- AT1 receptors / A. Kurtz, C. Wagner // *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 162-168.
15. *Azizi M.* Integrating drug pharmacokinetics for phenotyping individual renin response to angiotensin II blockade in humans / M. Azizi, A. Bissery, M. Lamarie-Cliche et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 785-790.
16. *Paul M.* Physiology of local renin-angiotensin systems / M. Paul, A.P. Mehr, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 747-803.
17. *Santos R.A.* Angiotensin - (1-7) and the renin-angiotensin system / R.A. Santos, A.J. Ferreira // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2007. – Vol. 16. – P. 122-128.
18. *Nguyen G.* Prorenin and (pro)renin receptor, a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents / G. Nguyen, A.H. Danser // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 557-563.
19. *van Kats J.P.* Adrenal angiotensin. Origin and site of generation / J.P. van Kats, W. Chai, D.J. Duncker et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1045-1051.
20. *Laragh J.H.* The Plasma Renin Test Reveals the Contribution of Body Sodium-Volume Content (V) and Renin-Angiotensin (R) Vasoconstriction to Long-Term Blood Pressure / J.H. Laragh, J.E. Sealey // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1164-1180.
21. *Laragh J.* Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles / J. Laragh // *Am. J. Med.* – 1973. – Vol. 55. – P. 261.
22. *Laragh J.* Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension / J. Laragh // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 733-742.
23. *Funder J.W.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3266-3281.
24. *Laragh J.H.* The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content and renin-angiotensin vasoconstriction to long term blood pressure / J.H. Laragh, J.E. Sealey // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1164-1180.
25. *Alderman M.H.* Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension / M.H. Alderman, Shanta Madhavan, L. Wee Ooi et al. // *The new England J. of medicine.* – 1991. – P. 1098-1104.

26. *Brown Morris J.* Clinical Value of Plasma Renin Estimation in the Management of Hypertension / J. Brown Morris // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 8. – P. 1013-1016.
27. *Барсуков А.В.* К вопросу об особенностях ренинового статуса в популяции пациентов с артериальной гипертензией / А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, М.Ю. Нижегородцев // Мат. Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 175-летию кафедры госпитальной терапии и 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова “Избранные вопросы внутренней медицины”. – СПб: ВМедА, 2016. – С. 16.
28. *de Leeuw P.W.* Vasoregulation and renal function / P.W. de Leeuw // *Ijrukkerij Ened-Neede.* – 1978. – 21 p.
29. *de Boer R.A.* Plasma renin and outcome in the community: Data from prevend / R.A. de Boer, N.F. Schrotten, S.J. Bakker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2351-2359.
30. *Гончаров Н.П.* Оценка информативности определения активности ренина плазмы и прямого ренина при диагностике первичного альдостеронизма / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова, Г.В. Кацяя и соавт. // *Проблемы эндокринологии.* – 2012. – № 5. – С. 21-27.
31. *Koga M.* Plasma renin activity could be a useful predictor of left ventricular hypertrophy in essential hypertensives / M. Koga, M. Sasaguri, S. Miura et al. // *Journal of human hypertension.* – 1998. – Vol. 12, № 7. – P. 455-461.
32. *Барсуков А.В.* Особенности структурно-функционального ремоделирования сердца и нейрогуморальной регуляции кровообращения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих асимметричную гипертрофию левого желудочка / А.В. Барсуков, Е.В. Пронина, М.В. Резванцев // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2007. – № 2. – С. 14-17.
33. *Глуховской Д.В.* Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия / Д.В. Глуховской, А.В. Барсуков, А.В. Гордиенко и соавт. // *Врач-аспирант.* – 2012. – № 4.1 (53). – С. 123-132.
34. *Sever P.S.* Is plasma renin activity a biomarker for the prediction of renal and cardiovascular outcomes in treated hypertensive patients? Observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) / P.S. Sever, C.L. Chang, M.F. Prescott et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol 33, № 23. – P. 2970-2979.
35. *Alderman M.* Urinary sodium excretion and myocardial infarction in hypertensive patients: a prospective cohort study / M. Alderman, J. Sealley, H. Cohen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65 (2 Suppl). – P. 682-686.
36. *Verma S.* Plasma renin activity is associated with increased cardiovascular events and mortality in the HOPE Study / S. Verma, M. Gupta, D.T. Holmes et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 453.
37. *Gonzalez M.C.* Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / M.C. Gonzalez, H.W. Cohen, J.E. Sealey et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1181-1186.
38. *Volpe M.* Plasma renin and cardiovascular risk: what is the evidence for an association? / M. Volpe, T. Unger // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 125, № 1. – P. 50-59.
39. *Laragh J.H.* Abstract, closing summary, and table of contents for Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension / J.H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 12. – P. 1173-1177.
40. *Buhler F.R.* Renin profiling to select anti-hypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients / F.R. Buhler, P. Bolli, W. Kiowski et al. // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 77. – P. 36-42.
41. *Stoicescu M.* The role of increased plasmatic renin level in the pathogenesis of arterial hypertension in young adults / M. Stoicescu, C. Csepento, G. Muțiu et al. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, 1 Suppl. – P. 419-423.
42. *Safian R.D.* Renal artery stenosis / R.D. Safian, S.C. Textor // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 431-442.
43. *Ram C.V.* Renovascular hypertension / C.V. Ram // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1997. – Vol. 6. – P. 575-579.
44. *Чазова И.Е.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов и соавт. // *Системные гипертензии.* – 2010. – № 3. – С. 5-26.
45. *Hansen K.J.* Prevalence of renovascular disease in elderly: a population based study / K.J. Hansen, M.S. Edwards et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 443-451.
46. *Crowley J.J.* Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheteriza-

tion / J.J. Crowley, R.M. Santos, R.H. Peter et al. // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 913-918.

47. *Caps M.T.* Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery / M.T. Caps, C. Perissinotto, R.E. Zierler et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2866-2872.

48. *Rundback J.H.* Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association / J.H. Rundback, D. Sacks, K.C. Kent et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1572-1585.

49. *Soares G.M.* Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging / G.M. Soares, T.P. Murphy, M.S. Singha et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2006. – Vol. 25. – P. 293-298.

50. *Mancia G.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *J. of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281-1357.

51. *Robertson P.W.* Hypertension due to a renin-secreting renal tumour / P.W. Robertson, A. Klidjian, L.K. Harding et al. // *Am J Med.* – 1967. – Vol. 43, № 6. – P. 963-976.

52. *Kuroda N.* Juxtaglomerular cell tumor: a morphological, immunohistochemical and genetic study of six cases / N. Kuroda, S. Maris, F.A. Monzon et al. // *Hum. Pathol.* – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 47-54.

53. *Garel L.* Reninoma of the left kidney / L. Garel, P. Robitaille, J. Dubois et al. // *Radiographics.* – 1993. – Vol. 13, № 2. – P. 477-479.

54. *Shao L.* Juxtaglomerular cell tumor in an 8-year-old girl / L. Shao, M. Manalang, L. Cooley // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 50, № 2. – P. 406-409.

55. *Méndez G.P.* Juxtaglomerular cell tumor of the kidney: case report and differential diagnosis with emphasis on pathologic and cytopathologic features / G.P. Méndez, C. Klock, V. Nosé // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Vol. 19, № 1 – P. 93-98.

56. *Mao J.* Recurrent hypertensive cerebral hemorrhages in a boy caused by a reninoma: rare manifestations and distinctive electron microscopy findings / J. Mao, Z. Wang, X. Wu et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 802-805.

57. *Duan X.* Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man / X. Duan, P. Bruneval, R. Hammadeh et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28, № 8. – P. 1098-1102.

58. *Altaf H.* Shera. Recurrent malignant juxtaglomerular cell tumor: A rare cause of malignant

hypertension in a child / H. Altaf Shera, A. Aejaз Baba, H. Iftikhar Bakshi et al. // *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 152-154.

59. *Gennari F.J.* Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport / F.J. Gennari // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 626-636.

60. *Wong L.* Reninoma: case report and literature review / L. Wong, T.H. Hsu, M.G. Perlroth et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 368-373.

61. *Haab F.* Renin-secreting tumors: Diagnosis, conservative surgical approach and long-term results / F. Haab, J.M. Duclos, T. Guyenne et al. // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 1781-1784.

62. *McVicar M.* Hypertension secondary to renin-secreting juxtaglomerular cell tumor: Case report and review of 38 cases / M. McVicar, C. Carman, M. Chandra et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 404-412.

63. *Hanna W.* Juxtaglomerular cell tumour (reninoma) with paroxysmal hypertension / W. Hanna, B. Tepperman, A.G. Logan et al. // *CMAJ.* – 1979. – Vol. 120. – P. 957-959.

64. *Wolley M.* Reninoma: the importance of renal vein renin ratios for lateralisation and diagnosis / M. Wolley, R.D. Gordon, M. Stowasser // *Am J Nephrol.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 16-19.

65. *Osawa S.* Juxtaglomerular cell tumor that was preoperatively diagnosed using selective renal venous sampling / S. Osawa, Y. Hosokawa, T. Soda et al. // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 52, № 17. – P. 1937-1942.

66. *Rajagopalan S.* Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies / S. Rajagopalan, G.L. Bakris, W.T. Abraham et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 444-910.

67. *Martin S.A.* Juxtaglomerular cell tumor: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature / S.A. Martin, L.A. Mynderse, D.J. Lager et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 116, № 6. – P. 854-863.

68. *Rubenstein J.N.* Juxtaglomerular apparatus tumour: A rare surgically correctable cause of hypertension / J.N. Rubenstein, S.E. Eggener, M.R. Pins et al. // *Rev. Urol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 192-195.

69. *DeLellis R.A.* World Health Organization (2004) WHO Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz et al. // Lyon: IARC Press. – 2004.

70. *Jacques W.M. Lenders.* Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / W.M. Jacques Lenders, Duh Quan-

Yang, Graeme Eisenhofer et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 6. – P. 1915-1942.

71. *Pacak K.* Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 / K. Pacak, G. Eisenhofer, H. Ahlman et al. // Nat. Clin. Prac. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 3. – P. 92-102.

72. *Славнов В.Н.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями / В.Н. Славнов, С.Ю. Савицкий, Н.П. Строганова // Укр. Кардиол. Журн. – 2013, № 4. – С. 111-116.

73. *Ветшев П.С.* Феохромоцитома: клиника, диагностика, хирургическое лечение / П.С. Ветшев, В.Б. Симоненко, Л.И. Ипполитов и соавт. // Анн. хир. гепатол. – 2003. – № 8 (2). – С. 48-55.

74. *Kirkby-Bott J.* Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study / J. Kirkby-Bott, L. Brunaud, M. Mathonet et al. // World J Surg. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 1382-1388.

75. *Пальцев М.А.* Патологическая анатомия: национальное руководство / М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2011. – С. 1264.

А.В. Барсуков

Тел.: +79213522165

E-mail: avbarsukov@yandex.ru

А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов. Высокорениновые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 7-18.

HIGH-RENIN HYPERTENSIONS: FROM SYMPTOM TO DIAGNOSIS

A.V. Barsukov, N.N. Korneychuk, S.B. Shustov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Abstract

The article highlights the current understanding of renin-angiotensin-aldosterone system functioning, as well as mechanisms for blood pressure raising depending on its activity. Authors presented data on the prevalence and characteristics of arterial hypertension with high levels of renin. Along with high-renin essential hypertension authors considered secondary arterial hypertensions accompanied by high-renin status increasing the diagnostic value of this hormone determination and explains the features of pathophysiological processes occurring in patients' organism. Authors proved the importance of renin status diagnostic studies allowing defining a successful strategy of antihypertensive therapy.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, renin status, high-renin hypertension, secondary hypertension.

Authors

A.V. Barsukov

Tel.: +79213522165

E-mail: avbarsukov@yandex.ru

A.V. Barsukov, N.N. Korneychuk, S.B. Shustov. High-renin hypertensions: from symptom to diagnosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 7-18.

ОТ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ К ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. В современной медицине огромный интерес вызывает анализ природы аллергических заболеваний с позиций целостного организма. В настоящей статье приводятся суммарный подход к оценке патогенеза аллергического заболевания, который дает возможность понять ряд ситуаций, которые можно наблюдать в области практической аллергологии. Известно, что сенсибилизация организма может проявляться к различного рода факторам (аллергенам), как достаточно экзотическим по своим свойствам, так и не обладающим никакими специфическими характеристиками, то есть симптомы аллергического состояния могут проявиться и вне зависимости от вида аллергена. Любое аллергическое состояние нужно рассматривать через призму реакции всего организма, уровень которой является отражением его реактивности. Вот почему симптомы аллергии необходимо рассматривать как дополнительные защитные механизмы, которые включаются в регуляцию гомеостаза при определенной, часто не проявляющейся клинически несостоятельности дренажно-детоксикационных функций организма.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, иммунная система, генетический полиморфизм.

Некоторые болезни связаны с высоким риском лекарственной аллергии, и этот риск может сильно варьировать в зависимости от вида заболевания. Например, у каждого третьего больного с клинической картиной кистозного фиброза наблюдаются неблагоприятные реакции на антибиотики [1], а риск побочных реакции на сульфаметоксазол в 10 раз выше у пациентов с ВИЧ, чем в общей популяции, причем она более вероятно проявляется в стадии неконтролируемой репликации вируса ВИЧ [2]. Риск развития тяжелых кожных синдромов Стивенса-Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) как вариант побочных реакции на лекарственные вещества оказался более высоким у лиц с ВИЧ, раком, посттрансплантационной болезнью или системной красной волчанкой, по сравнению с общей популяцией [3]. Интересно отметить, что все эти заболевания в той или иной степени сопровождаются изменениями в иммунной системе. Но в то же время, пока еще остается неясным в какой степени этот увеличенный риск зависит от факторов связанных с заболеваниями или от более высокой экспозиции лекарств.

Как известно, в основе развития аллергии, в том числе на лекарственные средства (ЛС), лежат иммунологические механизмы [4]. Поэтому от исходного состояния иммунной системы организма во многом зависит вероятность возникновения и развития аллергии. Если в основе аллергических реакций лежат иммунологические механизмы, то в условиях иммунодефицита будет ли развиваться иммуно-воспалительный ответ и в какой степени?

Известно, что по мере прогрессирования болезни у ВИЧ инфицированных больных увеличивается иммуноглобулин Е и снижается число CD4+ Т-клеток. При этом нарушается соотношения интерферон-гамма-продуцирующих (Th1 type) клонов CD4+ Т-клеток и IL-4- продуцирующих (Th2 type) клонов CD4+ Т-клеток. Действительно, иммунохимические и иммунофлюоресцентные исследования образцов биопсии кожи ВИЧ инфицированных больных с кожными реакциями показали инфильтрацию активированными CD8 лимфоцитами и эпидермальной продукцией цитокинов [5]. Число кожных аллергических реакций при ВИЧ увеличивается по сравнению с остальной популяцией, до резкого ухудшения состояния иммунной системы и снижения числа CD4+ Т-клеток. Так, у ВИЧ инфицированных больных наблюдается риск развития аллергии как в виде кожной сыпи и температуры, так и тяжелых кожных синдромов Стивенса-Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) в 6%-10% случаев [6]. При этом, риск развития значительно выше у тех больных, у кого количество CD4+ клеток выше уровня 400 кл/мм³ и 250 кл/мм³ соответственно для мужчин и женщин. Например, количество CD4+ Т-клеток оказалось рискованым фактором для гиперчувствительности на невирапин, поскольку у таких больных средняя величина этого показателя была выше (294 против 174 кл/мл³).

Такая цикличность и различия в гиперчувствительности на лекарства иммунологической природы могут быть по различным причинам.

Согласно существующей гипотезе в механизмах развития аллергии на лекарственные препараты имеет место гаптен зависимые и независимые пути презентации лекарств *in vivo* [7]. Согласно первому пути лекарства становятся иммуногенными через метаболизм до реактивных метаболитов, которые могут связываться ковалентно или гаптенно с белками. Затем они представляются через молекулы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) к Т-клеткам. Другим – гаптен независимым путем считается, путь, когда лекарство может себя прямо активировать к Т-клеткам через взаимодействие с МНС-пептидом или Т-клеточным рецептором. Затем стимулированные Т-клетки инфильтрируют в кожу. CD4 Т-клетки секретируют цитокины такие как: интерлейкин (IL-5), гранзим и эотаксин, которые вовлекают эозинофилы в рост и дифференциацию. Стимулированные Т-клетки могут также убивать аутологичные клетки мишени через перфориновый путь, при этом CD8+ Т-клетки также могут быть вовлечены в аллергический процесс.

Исследования по антигенности антибиотиков продемонстрировали потенциальную релевантность обеих категорий по аллергии на лекарства: гаптен и р-і модели. Например, у пациентов с аллергической реакцией на пиперациллин, это лекарство действует как гаптен, с формированием иммуногенного конъюгата пиперациллин – альбумин, который стимулирует реагирующие на лекарство Т-клетки [8]. При сульфаметоксазоловой аллергии, как гаптен, так и р-і гипотезы потенциально важны. У пациентов с такой аллергией, пролиферация лимфоцитов может быть индуцирована метаболитами нитрозо-сульфаметоксазола, который ковалентно связываются с не-HLA белками (гаптен) и/или первичным лекарством либо метаболитами связанных непосредственно и обратимо с HLA [9].

Выявлено также, что сульфаметоксазол может взаимодействовать непосредственно со вторым дополнительно определенным регионом V β 20-1 TCR, посредством которого изменяется связывающая способность TCR к пептид - МНС комплексу [10].

При исследовании флюклоксациллин – индуцированного повреждения печени, одни выявили презентацию этого препарата через гаптенный механизм с многочисленными HLA типами, но также с наличием презентации через не протеосома-зависимый и лабильный способ, ограниченный HLA-B*57:01, результирующийся непосредственной активизацией CD81

Т-клеток и предполагающий включение р-і механизма, заканчивающийся повреждением печени [11]. Вместе с тем, другие обнаружили, что активизация CD81 Т-клеток была ограничена HLA-B*57:01 и тесно связана с HLA-B*58:01, и что активизация была зависима и коррелировала со связью флюклоксациллина с альбумином [12].

При исследовании побочных реакций на невидрапин, ассоциации HLA класс I были обнаружены в отношении серьезных кожных проявлений во множестве популяций, но HLA класс II был связан с печеночными проявлениями преимущественно в европейской расе, что позволяет предполагать о различных механизмах презентации при проявлении разнообразных иммунологически опосредованных неблагоприятных реакций.

Известно, что вирусные инфекции являются существенными рисковыми факторами для развития реакции гиперчувствительности. Эти реакции могут проявляться в виде любого типа гиперчувствительности, в основе которого лежит стимулирование Т-клеток вирусами (ВИЧ, герпес, Epstein-Barr, цитомегаловирус). Иммунные ответы на вирусы могут предрасполагать к HLA связанной аллергии на лекарства, которая может возникнуть в результате перекрестной реактивности пептид-специфических Т-клеток памяти, несущих $\alpha\beta$ Т-клеточных рецепторов, распознающих пептиды.

Однако, некоторые данные позволяют предполагать, что вирусы могут играть также и самостоятельную роль в развитии лекарственной аллергии, неограниченной HLA. Вероятно, это связано с реактивацией остановленных вирусов вследствие лекарство-индуцированной Т-клеточной активизации, которые, впоследствии, способствуют развитию тех же симптомов как при синдроме гиперчувствительности на лекарства – сыпи с эозинофилией и признаками системного поражения. Поэтому Epstein-Barr вирусную (EBV) инфекцию считают прототипным кофактором экзантемы, связанной с приемом аминопенициллинов. Так, ряд авторов [13] обнаружили доказательства реактивации EBV или человеческих герпес вирусов 6 или 7 у 76% пациентов с DRESS, поскольку из их крови, печени, кожи и легких было изолировано увеличенное количество CD81 Т-клеток, имеющих 3 области последовательности в b-цепи TCR, гомологичных EBV-специфическим TCR на CD8. На этом основании было предположено, что лекарства стимулировали реактивацию остановленных вирусов, что вызвало управляемую вирусами селекцию CD81 Т-клеток, кото-

рое и привело к повреждению органов. Однако, это могло быть и проявлением перекрестно-реактивного ответа памяти Т-клеток в отсутствие реактивации, которое также достаточно, чтобы вызвать повреждение органов.

Генетические исследования относительно гиперчувствительности к лекарствам сфокусировались, в основном, на HLA аллели MHC, расположенного в области короткого плеча хромосомы 6, поскольку эта область генома считается чрезвычайно полиморфной и связана с развитием как аутоиммунных, так и инфекционных заболеваний. В настоящее время известны, по крайней мере, 24 ADR, связанных с различными аллелями HLA. При этом, естественно, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов HLA системы и определяют основное многообразие индивидуальных различий в этом процессе.

Имуногенетические факторы были идентифицированы как показатели риска для развития реакций гиперчувствительности на представителей многих классов лекарств, например, таких как: абакавир и невирапин [14] карбамазепин [15] и аллопуринол [16] и др.

Так, в последнее время становится хорошо известным факт о гиперчувствительности к абакавиру тесно связанный с аллелью HLA-B*5701 первого класса большого комплекса гистосовместимости [17] с вовлечением Т-клеток. В связи с тем, что абакавир без генотипирования (как препарат первой линии антиретровирусной терапии) считается в настоящее время самым дешевым и наиболее экономически выгодным вариантом лечения ВИЧ, тестирование HLA-B*5701 становится известным и экономически выгодным фармакогенетическим маркером для выявления абакавир-вызванной гиперчувствительности. Поэтому частота выявления HLA-B*5701, уровень смертности от абакавир-вызванной гиперчувствительности и издержки генотипирования считаются основными показателями, влияющими на экономическую эффективность.

Клиническая полезность генотипирования HLA-B*5701 была подтверждена на большом, рандомизированном, двойном-слепом, международном, мультиэтническом проспективном исследовании. При этом ВИЧ инфицированные пациенты с положительным HLA-B*5701 генотипом были исключены от приема абакавира (проспективная скринируемая группа), а ВИЧ инфицированные пациенты без HLA-B*5701 генотипирования получали абакавир (контрольная группа). Проспективное HLA-B*5701 скринирование, устранило иммунологически

подтвержденную гиперчувствительность с отрицательной прогностической величиной 100% и значительно уменьшила показатель клинически подозрительной гиперчувствительности от 7,8% до 3,4% [18]. Позднее, некоторые авторы демонстрировали сильную ассоциацию между абакавиром и гаплотипом, включающим HLA-B*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 генотипы [14].

В отношении невирапина идентифицированы HLA-DRB1*01:01 [19], HLA-C*04 [20], HLA-C*08 и HLA-B*3505 [20, 21] как рискованные аллели. А дополнительные аллели HLA (HLA-cw8/HLA-B14), оказались связанными с невирапиновой гепатотоксичностью у ВИЧ инфицированных пациентов [21]. С другой стороны, ABCB1 (MDR1) 3435C > T SNP вызывал уменьшение риска невирапин-связанной гепатотоксичности у мультиэтнических Южноафриканских и Американских индивидуумов [22]. Носительство аллели класса II HLA-DRB1*0101 связано с невирапин – ассоциированной гепатотоксичностью и гиперчувствительностью (но не с изолированной сыпью) у ВИЧ инфицированных Западных Австралийцев, особенно у тех, у кого число CD4 клеток меньше 25% [23]. Аналогичная ассоциация с кожной гиперчувствительностью была также сообщена для невирапина и эфавиренца у пациентов во Франции независимо от величин CD4 [19].

Карбамазепин – индуцированный SJS/TEN показал сильную ассоциацию с HLA-B*15:02 в некоторых Азиатских странах: Китай, Таиланд, Малайзия и Индия [24, 25], но не у европейцев [26] и японцев [27]. Для других видов серьезных кожных ADR, вызванных карбамазепином у китайцев [28] и для реакции на лекарство с эозинофилией и системным синдромом SJS/TEN у европейцев [29] и японцев [30], предрасполагающим фактором был HLA-A*31:01

Показано также, что у карбамазепин – гиперчувствительных пациентов выявляется активизация как HLA-A*31:01 рестриктированных, карбамазепин-специфических CD81 Т-клеток, так и HLA-DRB1*04:04 рестриктированных, карбамазепин – специфических CD41 Т-клеток, указывая, что кооперация между различными подмножествами Т-клеток в пределах расширенного генетического гаплотипа может играть существенную роль в клинических проявлениях [31].

Наряду с этим выявлено, что даже для ряда лекарств, действующих через сходные пути, клинические проявления аллергических реакций на лекарства могут варьировать. Например, абакавир, карбамазепин и аллопуринол про-

дуцируют свои эффекты через Т-лимфоциты, взаимодействующие с комбинацией лекарств и специфических молекул HLA. Тем не менее, карбамазепин и аллопуринол могут вызывать развитие SJS/TEN, тогда как абакавир вызывает уникальный клинический синдром, не включающий SJS/TEN. Кроме того, варибельность во времени начала вызванных лекарствами аллергических реакций между 2 днями и 3 неделями после инициации лекарства не могут быть объяснены только связью с МНС. Видимо есть и другие генетические факторы, в определенных условиях становящихся важными, которые могут определить способность к развитию этих реакции у лиц, обладающих HLA аллелями риска.

Некоторые работы показали, что полиморфизм генов регулирующих цитокинную продукцию может влиять на иммунный ответ. Интерлейкин-10 – противовоспалительный цитокин секретируемый различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и моноциты. Этот цитокин имеет иммунорегуляторный эффект, такой как ингибирование провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 и TNF- α , также как и ко-стимуляторные молекулы на антигенпрезентирующие клетки. Единственный нуклеотидный полиморфизм в позициях -1082 (A/G), -819 (T/C), -592 (G/A) проксимальной промоторной области гена IL-10 может влиять на *in vitro* продукцию цитокина. Наличие A аллеля в позиции -1082 связано с низким уровнем продукции IL-10 и встречается независимо от полиморфизмов в других позициях. При ВИЧ инфекции AA выявлено у 62% аллергичных больных, тогда как GG и GA – у 69% больных без аллергии. Более того, оказалось, что полиморфизм интерлейкина-10 в позиции -1082 (A/G) имеет прямое отношение и к развитию аллергической реакции на эфавиренц [32].

Поскольку метаболизм большинства лекарств осуществляется через систему цитохрома P-450 – она считается одной из основных детерминант фармакологической эффективности и развития токсических и неблагоприятных реакций лекарств, естественно, имеющей существенные индивидуальные особенности.

Так известно, что невирапин метаболизируется, в основном, до 8-гидроксиневирапина с помощью CYP2B6 и в меньшей степени CYP3A4. CYP2B6 характеризуется большой межиндивидуальной варибельностью в экспрессии и активности в печени. При этом один из специфических вариантов экзона 4 (с.516G.T), коди-

рующий несинонимные аминокислотные расположения (p.G172H) (rs3745274) (CYP2B6*6/9), ассоциируется с потерей функции [33]. Исследования показали, что вариант Т-аллеля ассоциируется с более высокой плазменной концентрацией препарата, оно же оказалось связанным с невирапин-индуцированной кожной реакцией, которая была сильнее при комбинации генотипа с.516G.T с носителями HLA-Cw*04 аллели [34]. Выявление полиморфизмов CYP2B6 516G > T, 983T > C, 785A > G и 21563C > T SNPs связано с увеличением плазменной концентрации эфавиренца и развитием более серьезных поражений ЦНС у ВИЧ инфицированных, а также повышенная концентрация эфавиренца была связана с CYP2A6 -48T > G и с гомозиготностью GG для UGT2B7 735, SNP микросомального энзима уридин 5-дифосфо-глюкуронозилтрансфераза (UGT) [35].

Относительно фенитоина, клинические наблюдения среди Тайванских, Японских и Малазийских пациентов показали сильную ассоциацию с аллельным вариантом CYP2C9*3, который был связан с уменьшением активности CYP2C9 на 90% [36]. Поскольку фенитоин имеет узкий терапевтический индекс, более низкая активность аллельного варианта CYP2C9*3 приводит к уменьшению метаболического клиренса и повышению плазменной концентрации, которая соответствует клиническим наблюдениям дозозависимых отношений в риске кожных проявлений.

Это также предполагает, что относительный недостаток по одному пути метаболизма не обязательно предрасполагает для развития серьезных ADR, если в клиренс этого лекарства вовлечены многочисленные метаболические пути

Необходимо отметить, что основной проблемой исследований ассоциации SNP фенотипов считается недостаток репродуцибельности [37]. Это могло быть обусловлено сравнительно небольшим размером генотипируемого населения, недостатком статистической мощности анализа или смещением селекции. Кроме того, SNP ассоциация наблюдаемого эффекта обнаруживается только в пределах специфической этнической группы, но не в других. Также, некоторые зарегистрированные положительные ассоциации, вероятно, получены после многочисленных статистических сравнений, дающих место для потенциально случайных ассоциаций, вызванных изменениями. К тому же, обычно сообщаются только положительные результаты, означающее, что некоторые опубликованные

ассоциации не могут быть открыто опровергнуты другими авторами, не обнаружившими такого взаимоотношения. С другой стороны, ассоциация SNP-фенотипа не могла быть в обязательном порядке вызвана функциональным эффектом генного варианта, но, возможно, присутствием другого варианта в той же хромосоме в неравновесной связи, комбинация которого называется гаплотипом.

И наконец, большинство фармакогенетических исследований являются ретроспективными или перекрестными, поэтому было бы более информативным проведение больших прогрессивных исследований в мультиэтнической популяции, с одновременным генотипированием множества SNP, известных как релевантные в общей популяции [37, 38].

Вместе с тем выявлено, что использование SNP-генотипирования в отношении аллели HLA-B*5701 с целью избегания абакавир – связанной реакции гиперчувствительности является экономически выгодным диагностическим средством, для которого удалось довести отрицательную прогностическую величину до 100% в отношении всех этнических групп.

Принимая это во внимание стало ясно, что для первичного предотвращения аллергической реакции на лекарства необходимо разработать точные, быстрые, недорогие и легко интерпретируемые лабораторные тесты, которые будут удовлетворять следующим предварительным условиям:

- иметь, по крайней мере, приемлемый безопасный профиль;
- альтернативные лекарства должны отсутствовать или быть более дорогими, или иметь более низкую эффективность и/или худшие безопасные профили;
- аллергические реакции должны быть достаточно серьезными, чтобы гарантировать их предотвращение;
- частота предотвращаемых аллергических реакций должна быть сравнительно высокой;
- должен иметь такое высокое отрицательное предсказывающее значение и благоприятное положительное предсказывающее значение, чтобы количество выполняемых исследований, необходимых для предотвращения развития аллергической реакции, было реально исполнимым на практике.

Для проведения дальнейших исследований в области раскрытия механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, а также ее предотвращения, может быть крайне важным ряд следующих выявленных обстоятельств:

1) Различные органные системы затронуты этими ADR, причем наиболее значительно из них считается кожа и печень, а также мышцы (статины – индуцированная аутоиммунная миопатия и HLA-DRB1*11:01)[39] и нейтрофилы (клозапин – индуцированный агранулоцитоз и HLA-DQB1) [40]. Определяется ли видом HLA аллели, какая именно органная система должна быть затронута, остается еще неясным, но, вероятно, она может играть роль совместно с другими факторами, как например, с разнообразными генетическими вариантами, экспрессией органических рецепторов и клонотипов Т-клеток.

2) Ассоциации иногда проявляют значительные этнические вариации, отражающие основу распространения вовлеченных аллелей HLA. Наиболее впечатляющим примером этому можно считать ассоциацию HLA-B*15:02 с карбамазепин – индуцированным синдромом Stevens-Johnson (SJS) и токсическим эпидермальным некролизом (TEN) среди Китайских, Тайских и Малайских больных [41], но не у европейцев [42]. Общая распространенность HLA-B*15:02 колеблется от 4% до 15% в этих популяциях, но проявляется в менее, чем у 1% Японских и Корейских лиц и чрезвычайно редко у европейцев (<0.01%).

3) Одинаковые аллели HLA могут быть связаны с неблагоприятными реакциями к терапевтически и структурно не относящимся компонентам, но с эффектами в различных органах. Наилучший пример этому – ассоциация HLA-B*57:01 как с гиперчувствительностью на абакавир [43], так и с флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью [44].

4) Одинаковый тип повреждения органа может встречаться с той же аллелью HLA, даже с терапевтически и структурно не имеющими отношения компонентами. Например, HLA-DRB1*15:01 связан с повреждением печени как при назначении лумиракоксиба [45], так и коамоксиклава [46].

Существуют ли некоторые аллели HLA, которые предрасполагают к определенным формам повреждения органов, станет ясно после дальнейших исследований с другими лекарствами, но вероятно, это основывается на возможности, что определенные аллели HLA могут быть более высоко экспрессированы в конкретных органах. Соответственно этому, последние генном-основанные исследования показывают, что HLA-DRB1*15:01 также связан с алкоголь-индуцированным циррозом печени [47].

5) Хотя большинство ассоциации соответствуют интервалу времени необходимому для инду-

цирования иммунного ответа (и находят клиническое и гистологическое подтверждение), для некоторых форм поражения органов HLA ассоциация оказалась удивительной, и выяснилось, что общие правила иммуно-опосредованного повреждения, происходящего вскоре после начала приема лекарства, не обязательно являются корректными во всех случаях. Например, люмиракоксиб-индуцированное поражение печени обычно происходит после более чем 100 дней приема препарата 12, что не является обычным интервалом времени, связанным с печеночным повреждением, вызванным другими лекарствами (например, с ко-моксиклавом). Для клозапин – индуцированного агранулоцитоза, повторное назначение препарата не обязательно заканчивается более быстрым повторением реакции [48], что противоречит другим формам иммуно-опосредованного лекарственного повреждения, как например, при гиперчувствительности на абакавир [49].

6) Наконец, лекарства, наиболее близко связанные с кожными ADR, (например, пенициллины и сульфонамиды), вряд ли имеют ассоциацию с аллелями HLA. Возможно, они формируют множественные эпитопы и, следовательно, взаимодействуют с многочисленными HLA аллелями, но это не может быть достаточным объяснением образованию самой сильной ассоциации между флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью и HLA-B*57:01. Возможным объяснением результатов таких исследований может быть смешение фенотипов исследуемых лиц, плохая оценка причинности и неадекватные объемы выборки. Это доказывается одним из исследований, где было произведено тщательное фенотипирование требуемого количества пациентов с пенициллин-индуцированной IgE-опосредованной реакцией 1 типа, выявившей ассоциацию в пределах HLA-DRA региона [50].

Таким образом, принимая во внимание генетический полиморфизм как в системах метаболизма лекарственных средств в организме, так и в системах, обуславливающих иммунную реакцию на образующиеся продукты конъюгации гаптен-белок, очевидным становится необходимость более подробного изучения роли этих систем в возникновении нежелательных реакций на лекарственную терапию, в частности, в развитии аллергических осложнений. Выяснение этих вопросов имеет не только теоретическое значение в плане понимания механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, как особой формы аллергии, но приобретает особый интерес и в практическом плане.

Литература

1. *Pleasant RA, Walker TR, Samuelson WM.* Allergic reactions to parenteral betalactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1124-1128.
2. *Pavlos R, Phillips EJ.* Individualization of antiretroviral therapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5: 1-17.
3. *Pichler WJ.* Drug Hypersensitivity. Karger, Basel; 2007.
4. *Adam J., Pichler WJ., Yerly D.* Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation \ \ *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 71:5 / 701-707.
5. *Asensi V., Collazos J., Valle-Garay E.* Can antiretroviral therapy be tailored to each human immunodeficiency virus-infected individual? Role of pharmacogenomics \ \ *World J Virol.* 2015; 12, № 4 (3): 169-177.
6. *Wah Fung Tse, Weimin Yang, Wenlong Huang.* A narrative review of cost-effectiveness analysis of people living with HIV treated with HAART: from interventions to outcomes \ \ *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015; 7: 431-439.
7. *Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д.* Лекарственная аллергия, М. 2001, 312 с.
8. *El-Ghaiesh S, Monshi MM, Whitaker P, et al.* Characterization of the antigen specificity of T-cell clones from piperacillin-hypersensitive patients with cystic fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 597-610.
9. *Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, et al.* Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 411-8.e4.
10. *Watkins S, Pichler WJ.* Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRVbeta20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One* 2013; 8: e76211.
11. *Wuillemin N, Adam J, Fontana S, et al.* HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J Immunol* 2013; 190: 4956-64.
12. *Monshi MM, Faulkner L, Gibson A, et al.* Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 57: 727-39.
13. *Picard D, Janela B, Descamps V, et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *SciTransl Med* 2010; 2: 46-62.
14. *Mallal S, Nolan D, Witt C, et al.* Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to

HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-732.

15. *McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134-1143.

16. *Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4134-4139.

17. *Cargnin S, Jommi C, Canonico PL, et al.* Diagnostic accuracy of HLA-B*57: 01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review. *Pharmacogenomics*. 2014; 15: 963-976.

18. *Pirmohamed M, Back DJ.* The pharmacogenomics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J*. 2001; 1: 243-253.

19. *Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, et al.* HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS* 2008; 22: 540-541.

20. *Yuan J, Guo S, Hall D, et al.* Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011; 25: 1271-1280.

21. *Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, et al.* HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 139-146.

22. *Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al.* Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 783-786.

23. *Martin AM, Nolan D, James I, et al.* Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005; 19: 97-99.

24. *Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al.* Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010; 51: 926-30.

25. *Ding WY, Lee CK, Choon SE.* Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010; 49: 834-41.

26. *Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al.* A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 99-107.

27. *Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, et al.* HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010; 51: 297-300.

28. *Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al.* HLA-A* 31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 281-288.

29. *McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134-1143.

30. *Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al.* Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1034-1041.

31. *Lichtenfels M, Farrell J, Ogesse MO, et al.* HLA restriction of carbamazepine-specific T-Cell clones from an HLA-A*31:01-positive hypersensitive patient. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 175-177.

32. *Rodriguesa R. de Oliveira, Germano P. de Carvalho, Gomes E.A. de Arrudac et al.* Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J infect dis*. 2014; 18 (4): 445-448.

33. *Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Ohno A et al.* Functional characterization of cytochrome P450 2B6 allelic variants. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 398-403.

34. *Yuan J, Guo S, Hall D et al.* Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011; 25: 1271-1280.

35. *Sinxadi PZ, Leger PD, McIlleron HM, et al.* Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in HIV-infected adults and children in South Africa. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 146-156.

36. *Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al.* Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312: 525-34.

37. *Thornhill J., Fidler S., Frater J.* Advancing the HIV cure agenda: the next 5 years. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015; 28 (1): 1-9.

38. *Di Santo R.* Inhibiting the HIV integration process: past, present, and the future. *J Med Chem*. 2014; 57: 539-566.

39. *Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al.* Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1233-1237.

40. *Goldstein JI, Jaruskog LF, Hilliard C, et al.* Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; 5: 47-57.

41. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *ClinPharmacolTher* 2012; 92: 757-565.
42. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-268.
43. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579.
44. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLAB*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; 41: 816-819.
45. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42: 711-714.
46. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141: 338-347.
47. Hebring SJ, Schrodi SJ, Ye Z, et al. A PheWAS approach in studying HLA-DRB1*1501. *Genes Immun* 2013; 14: 187-191.
48. Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs* 1997; 7: 139-158.
49. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *ClinTher* 2002; 24: 1502-1514.
50. Gueant JL, Romano A, Cornejo-Garcia JA, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine mapping genotyping. *J Allergy ClinImmunol* 2015; 135: 253-259.

A.X. Аширметов
Tel.: +99890 977 61 50
E-mail: rrrh@mail.ru

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов. Взгляд на лекарственную аллергию через призму патогенеза различных патологических состояний (Обзорная статья) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 19-27.

FROM PATHOLOGICAL PROCESSES TO PATHOGENESIS OF MEDICALLY ALLERGY

I.R. Mavlyanov, A.H. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

Summary. In modern medicine huge interest causes the analysis of the nature of allergic diseases from positions of a complete organism. Are given total approach to an assessment of pathogenesis of an allergic disease which gives the chance to understand a number of situations which can be observed in the field of practical allergology in the present article. It is known that the sensitization of an organism can be shown to different factors (allergens) as rather exotic on the properties which aren't possessing any specific characteristics, that is symptoms of an allergic state can be shown and regardless of a type of allergen. Any allergic state needs to be considered through a prism of reaction of all organism which level is reflection of its reactivity. That is why symptoms of an allergy need to be considered as additional protective mechanisms which turn on in regulation of a homeostasis at certain, often not shown clinically insolvency drainage дезинтоксикационных functions of an organism.

Keywords: medicinal allergy, immune system, genetic polymorphism.

Authors

A.H. Ashirmetov

Tel.: +99890 977 61 50

E-mail: rrrh@mail.ru

I.R. Mavlyanov, A.H. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov. Look to the medicinal allergy through the prism of pathogenesis of various pathological states (review) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 19-27.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ГЕМИФАЦИАЛЬНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННОГО ПОЛНОСЛОЙНОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА

О.Г. Хурцилава, М.А. Волох, А.М. Лиля, С.А. Аксенова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

В ходе эксперимента на крысах семейства Wistar и Dark Agouti был изучен иммунологический статус реципиентов при фациальной аллотрансплантации кожного лоскута в раннем и позднем послеоперационных периодах. Проведена оценка состояния трансплантата и общего состояния крыс-реципиентов после операции на фоне иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: аллотрансплантация, фациальный кожный аллогенный лоскут, иммуносупрессивная терапия, экспериментальное исследование.

Введение

Несмотря на широкое распространение аллогенной трансплантации органов и тканей, требуется постоянное совершенствование практического опыта по пересадке структур лица. В настоящее время проводится большое количество научно-исследовательских работ по оптимизации схем отбора реципиентов и доноров, методов хирургической тактики, иммуносупрессивной терапии, а также разрабатываются стратегии использования большего объема аллогенной ткани с целью максимального восстановления функционально-эстетических характеристик лица [11-14].

Как известно, активация иммунокомпетентных клеток в ответ на внедрение чужеродного антигена является физиологическим процессом, направленным на поддержание внутреннего гомеостаза организма, при этом выраженность иммунного ответа коррелирует с особенностями антигена и состоянием иммунной системы реципиента. Активация иммунных реакций в ответ на пересадку аллогенных тканей развивается уже в первые минуты после трансплантации, а наиболее значимые иммунологические изменения у реципиента происходят в первые четыре недели после операции. В этой связи анализ и интерпретация клинико-иммунологических показателей у реципиентов в различные сроки после пересадки кожи фациальной области являются очень важным и как для определения этапов формирования посттрансплантационного иммунитета, так и ранней диагностики процесса отторжения тканей [15, 17].

В коже представлены все типы клеток участвующих в формировании иммунного ответа

(нейтрофилы, клетки Лангерганса, тучные клетки, кератиноциты, эозинофилы), кожу можно считать высоко иммуногенным органом [4,7].

Материалы и методы исследования

Объект исследования. Для исследования были выбраны крысы-самцы семейств Wistar и Dark Agouti в возрасте 4-х месяцев и весом более 300 граммов, которые были выведены в питомнике Рапполово (г. Санкт-Петербург). Крысы в качестве модельных животных использовались ввиду доступности получения противокрысиных антител для распознавания поверхностных эпитопов иммуноцитов реципиента.

В исследуемую группу были включены крысы-реципиенты (n=14) с фациальным трансплантатом, состоящим из кожи головы и шеи животного, из них 10 были с полнослойным кожным аллотрансплантатом от белошерстных крыс-доноров линии Wistar и 4 с таким же аллотрансплантатом от черношерстных крыс линейки Dark Agouti. Клинико-лабораторный мониторинг включал оценку общего состояния реципиентов и ряда иммунологических показателей в предоперационном периоде, а также на 3-и, 15-е и 45-е сутки после трансплантации. Контрольную группу (n=14) составили животные с аналогичным полнослойным кожным гемифациальным аллотрансплантатами отсутствием иммуносупрессивной поддержки, из них шесть крыс-реципиентов были с васкуляризованными гемифациальными аллотрансплантатами, остальные восемь лоскутов методом свободной пересадки.

Хирургический этап эксперимента был проведен в операционной кафедры оперативной хи-

рургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, который выполняли сотрудники университета, имеющие соответствующую подготовку и квалификацию в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» [18].

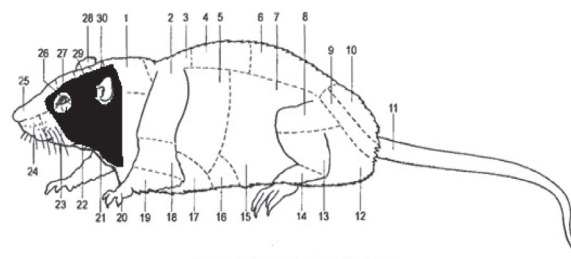
Все манипуляции с животными проводились в помещении при температурном режиме 18-23°C с использованием инструментов, прошедших стерилизацию автоклавированием. Согласно протоколу хирургического вмешательства, каждое животное было идентифицировано разноцветной маркировкой несмываемыми чернилами на ухе, фиксировалось время введения наркоза донору и реципиенту, количество введенной анестезирующей смеси, время начала и окончания операции, продолжительность операции трансплантации, а также время выхода реципиента из наркоза.

Анестезиологическое пособие. Экспериментальным животным проводилась комбинированная анестезия с подкожным введением препаратов домитор («Ogionpharma») в дозе 2 мг/100 г и кетамин (ФГУП «Московский эндокринный завод») – 3 мг/100 г соответственно.

Протокол операции

После введения анестезирующей смеси и фиксации крысы проводилась трехкратная обработка кожи 0,05% раствором хлоргексидина. По предоперационной разметке у крысы-донора выполнялся разрез одноразовым стерильным скальпелем по средней носолобной линии, затем периназально к краю губы, далее над мышцей поднимающей верхнюю губу с переходом на область шеи и в направлении от плеча к уху (рис. 1). Ушная раковина при этом оставалась интактной, как и двухмиллиметровый край в окологлазничной и околоротовой области. Лоскут включалась только кожа, отслоенная от подлежащих тканей после гидропрепаровки 0,9% физиологическим раствором. Забранный невакуляризованный трансплантат погружался в раствор гепарина. Аналогично производилась отслойка фациальной кожи у крысы-реципиента. Полнослойный кожный лоскут укладывался на раневую поверхность, фиксировался узловыми швами с использованием шовного материала Пролен 5.0.

При трансплантации васкуляризованного кожного лоскута на переднебоковой поверхности шеи донора через подкожную мышцу был осуществлен доступ к кивательной мышце, визуализирована общая сонная артерия и ее ветви: наружная и внутренняя. После перевязки вет-



Области и части тела крысы

1 – reg. colli dors., 2 – reg. scapularis, 3 – reg. interscapularis, 4 – reg. dors., 5 – reg. costalis, 6 – reg. lumbalis, 7 – reg. abdominis lat., 8 – reg. femoris, 9 – reg. gluten, 10 – reg. sacralis, 11 – cauda, 12 – reg. analis, 13 – reg. cruris, 14 – reg. tarsi, 15 – reg. umbilicis, 16 – reg. xiphoidea, 17 – reg. sternatis, 18 – reg. brachii, 19 – reg. antebrachii, 20 – reg. carpi, 21 – reg. colli ventr., 22 – reg. masseterica, 23 – reg. buccalis, 24 – reg. oralis, 25 – reg. nasalis, 26 – reg. temporalis, 27 – reg. frontalis, 28 – auris, 29 – reg. parietalis, 30 – reg. occipitalis.

Рис. 1. Зона отслойки полнослойного кожного гемифациального лоскута у экспериментального животного (выделено черным цветом)

вей наружной сонной артерии у крысы-донора была выполнена эксплантация гемифациального кожного лоскута согласно предоперационной разметке. После подготовки при 24-кратном увеличении операционного микроскопа Carl Zeiss с использованием пролена 10/0 был наложен артерио-артериальный анастомоз «конец в бок» между общей сонной артерией реципиента и наружной сонной артерией донора. Венозный анастомоз выполнен «конец в конец».

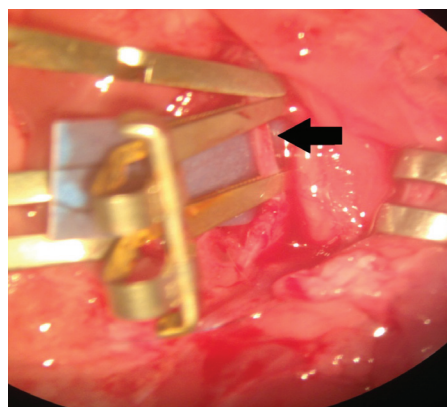


Рис. 2. Вид общей сонной артерии донора

Зона вибриссов остается интактной, так как играет важную сенсорную (обычно осязательную, механочувствительную) функцию. Это один из основных органов чувств. Крысиные вибриссы колеблются с частотой около 8 Гц. Касаясь «усами» окружающих предметов, крыса оценивает своё внешнюю среду. В мозге крысы каждому вибриссу соответствует определённая зона. Одновременно с ритмической пальпацией вибриссами крыса совершает вдохи и выдохи, обнюхивая окружающие предметы.



Рис. 3. Вид крысы-реципиента исследуемой группы сразу после операции. Донор- белошерстная крыса семейства Wistar

Протокол иммуносупрессивной терапии

После выполнения полнослойной кожной аллотрансплантации крысам-реципиентам с первых по 7-е сутки проводилась иммуносупрессивная терапия циклоспорином в дозе 12 мг/кг (препарат сандиммуннеорал, «Novartis», раствор для приема внутрь), которая корректировалась в зависимости от показателей клеточного иммунитета. Циклоспорин – препарат из группы селективных иммунодепрессантов, представляющий собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, ингибирующий активацию кальцийневрина лимфоцитов в фазе G_0 или G_1 клеточного цикла. Под действием препарата предотвращается активация Т-лимфоцитов и антигензависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Действие циклоспорины на лимфоциты обратимое.

Лабораторный этап исследования был выполнен в медицинском центре ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. Проводилось количественное определение субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8a+, CD161+, CD25+, CD45RA+, CD20+ в периферической крови исследуемых крыс в динамике (до операции, а также на 3-и, 15-е и 45-е сутки после аллотрансплантации).

Субпопуляционный состав лимфоцитов определялся методом проточной цитометрии с помощью набора следующих реактивов: FITC anti-rat CD3 Antibody, PE anti-rat CD8a Antibody, PE/Cy7 anti-rat CD4 Antibody, AlexaFluor® 64 anti-rat CD161 Antibody, FITC anti-rat CD3 Antibody, APC anti-rat CD45RA Antibody, FITC anti-rat CD3 Antibody, PE anti-rat CD25 Antibody, PE/Cy7 anti-rat CD4 Antibody, AlexaFluor®

647 antimouse/rat/human FOXP3 Antibody, PE Mouse IgG1, κ Isotype Ctrl Antibody, AlexaFluor® 647 Mouse IgG1, κ Isotype Ctrl (ICFC) Antibody, реактив для премобилизации лейкоцитов IntraPrep, фиксирующий раствор IO Test 3, лизирующий раствор VERSALYSE, Anti-Pan-Cytokeratin (AE1/AE3) AlexaFluor® 488 производства «Biolegend», «Beckman Coulter», «eBioscience» (США).

Данные показатели для оценки иммунного статуса были выбраны в связи с тем, что Т-лимфоциты обеспечивают распознавание и уничтожение клеток, несущих чужеродные антигены, при этом снижение их абсолютного количества свидетельствует о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета. Повышение количества CD3+ наблюдается при гипериммунном ответе организма на различные стимулы. Снижение содержания В-лимфоцитов может наблюдаться при назначении иммунодепрессантов, что актуально для трансплантологии.

Натуральные киллеры (НК-клетки, CD3-CD (16+56)+) – популяция больших гранулярных лимфоцитов, способных лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными антигенами, опухолевые клетки, а также другие клетки аллогенного и ксеногенного происхождения. Увеличение количества НК-клеток может свидетельствовать об активации антитрансплантационного иммунитета, а снижение – при врожденных иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных заболеваниях, применении цитостатиков и кортикостероидов. ТНК-лимфоциты (CD3+CD (16+56)+) – это Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности маркеры CD16+ и CD 56+ и имеющие свойства как Т-, так и НК-клеток.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Excel для Windows XP. Рассчитывались значения средней величины (M), ошибки средней (m), стандартного отклонения. Для описания различий между двумя независимыми выборками, выходящими за рамки нормального распределения, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При $p < 0,05$ различия считали достоверно значимыми.

Результаты исследования и обсуждение

У реципиентов контрольной группы иммунный ответ на трансплантацию аллогенной кожи проявлялся в резкой активации иммунологических механизмов, о чем свидетельствует

значительное повышение практических всех исследуемых показателей Т-клеточного звена иммунитета у 75% крыс-реципиентов на 3-е сутки после операции (табл. 1).

При клиническом осмотре животных в первые трое суток после операции у 8 животных было выявлено утолщение и возвышение кра-

ев трансплантата над окружающими тканями, по линии швов сформировался струп коричнево-бурого цвета, при надавливании из-под которого выделялся серозно-геморрагический экссудат. В этот временное период 11 из 14 крыс-реципиентов были малоподвижны, воду и пищу употребляли в недостаточном количестве.

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей у крыс-реципиентов контрольной группы после гемифациальной аллотрансплантации полнослойного кожного лоскута

Показатели (M±m) Ед. изм-я – event	До операции	3-и сутки	15-е сутки	45-е сутки
Т-лимфоциты	312.1±78.0	3480.2±549.8	1276.9±265.3	549.9±133.7
Т-хелперы	412.6±34.5	1843.1±439.0	1334.2±489.8	639.9±214.3
Цитотоксические лимфоциты	13.5±3.2	790.2±217.7	739.1±209.4	97.0±17.6
НК-клетки	39.7±12.1	96.4±39.8	81.1±12.8	56.4±9.2
ТНК-клетки	28.9±5.7	86.5±29.4	37.0±5.3	41.2±23.7
N-активированные клетки	19.6±7.8	439.2±143.5	219.8±52.5	56.3±17.0
В-лимфоциты	5.4±2.1	19.7±5.4	20.5±9.2	13.6±2.2
Т-активированные клетки	2.9±1.4	7.9±2.1	5.7±1.9	4.3±0.6

Вышеперечисленные изменения иммунологических показателей наблюдались и на 15-е сутки посттрансплантационного периода, однако их выраженность была менее значимой. У всех реципиентов контрольной группы в период с 3-х по 15-е сутки произошло полное или частичное отторжение трансплантата, средняя площадь некроза лоскута составляла 27±16% от общей площади аллотрансплантата. На 15-е сутки зафиксировано снижение веса до 270±14 г у 12 крыс (рис. 2). Восстановление активности и увеличение массы животных до 290±5 г у 6 крыс отмечалось на 30-е сутки после аллотрансплантации.

К концу исследуемого периода у всех крыс-реципиентов без иммуносупрессивной терапии произошло полное отторжение кожного лоскута с последующим рубцеванием акцепторного ложа, независимо от наличия или отсутствия хирургической васкуляризации. При этом у них на 45-е послеоперационные сутки в периферической крови сохранялось повышенное количество цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Описанные изменения в данной группе приняты нами за адекватный ответ иммунной системы на операционную травму с пересадкой чужеродной кожи при отсутствии иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем, летальных исходов в контрольной группе зафиксировано не было.

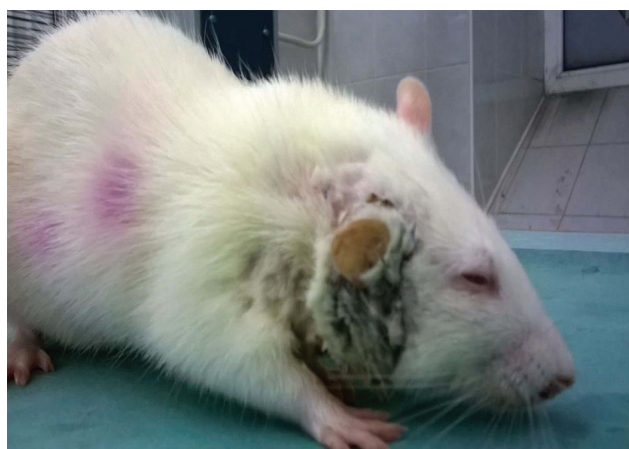


Рис. 4. Вид крысы-реципиента контрольной группы на 15-е сутки после аллотрансплантации полнослойного васкуляризованного кожного лоскута

У крыс-реципиентов исследуемой группы наиболее выраженные изменения иммунологических показателей также наблюдались в раннем послеоперационном периоде, при этом на 3-и сутки количество цитотоксических Т-лимфоцитов и ТНК-клеток было значимо выше, чем в контрольной группе, не получавших циклоспорин (табл. 2).

В связи с высокими показателями Т-клеточного иммунитета, а также клиническими симптомами начинающейся реакции «транс-

плантат против хозяина» (РТПХ) крысам-реципиентам после 3-х суток наблюдения доза препарата сандиммуннеорал была увеличена с 12 мг/кг до 15 мг/кг. В частности, на 3-е сутки при осмотре у 8 реципиентов, а спустя 2-4 суток еще у 4 особей выявлялись признаки ишемии кожи трансплантата, диагностированные над-

резом на всю толщю лоскута. Интенсивность окраски лоскута варьировала от бледно-розового до темно-бордового цвета, у 35% животных трансплантаты приобрели багровую окраску вследствие имбибирования кровью, также определялся незначительный серозный выпот по линии швов.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у крыс-реципиентов исследуемой группы после гемифациальной аллотрансплантации полнослойного невааскуляризованного кожного лоскута

Показатели (M±m) Ед. изм-я – event	До операции	3-и сутки	15-е сутки	45-е сутки
Т-лимфоциты	387.6±53.9	2109.1±23.7	947.6±91.7*	652.5±190.0*
Т-хелперы	487.3±129.2	1346.8±329.7*	714.6±71.8	631.5±97.9*
Цитотоксические лимфоцит	74.5±22.8*	949.4±234.7*	146.6±39.8*	128.8±12.9
НК-клетки	43.7±17.6	78.4±45.9*	73.8±41.6	45.7±9.5*
ТНК-клетки	39.7±9.4*	365.2±56.8	215.0±143.2	213.4±43.9
Н-активированные клетки	23.7±4.1	305.1±21.0	50.2±41.1*	46.2±11.0*
В-лимфоциты	5.2±2.5	12.9±2.1*	19.4±7.9	31.7±6.3
Т-активированные клетки	2.6±1.1*	14.5±3.9	3.0±0.8*	15.9±2.4

*) $p < 0,05$ в сравнении со средним значением показателей контрольной группы

К 15-м суткам у 6 животных (особи с ранее выявленными проявлениями ишемии трансплантата) указанные признаки сменились частичным отторжением лоскута с явлениями краевого некроза (область некроза занимала $14 \pm 6\%$ от общей площади донорской кожи). Дальнейшее заживление послеоперационной раны в области швов, как и у животных контрольной группы, происходило под струпом.

Следует особо подчеркнуть, что у 71% крыс исследуемой группы повышение дозы циклоsporина, связанное с развитием РТПХ у лабораторных животных, сопровождалось угнетением иммунной системы и симптомами общего токсического воздействия, что проявлялось в замедлении двигательной активности крыс, снижении реакции на звуковые и болевые раздражители др. Подавление клеточного звена иммунитета на фоне иммуносупрессивной терапии проявлялось в значимом снижении количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических и Н-активированных клеток (табл. 2). После увеличения дозы циклоsporина дальнейшего отторжения кожного трансплантата не наблюдалось, доза препарата составляла 15 мг/кг на протяжении всего исследования.

Финальные результаты аллотрансплантации с положительным клиническим эффектом представлены на рис. 3.

Летальность в исследуемой группе составила 3 крысы – два случая на 30-е сутки и один

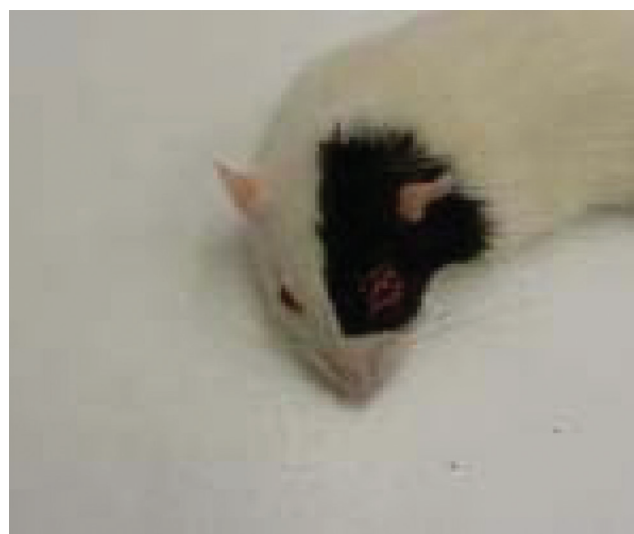


Рис. 5. Вид крысы-реципиента исследуемой группы с аллотрансплантатом от черношерстной крысы-донора семейства DarkAgouti на 45-е сутки после аллотрансплантации полнослойного невааскуляризованного кожного лоскута

на 41-е сутки. Ухудшение общего состояния погибших животных сопровождалось снижением их массы тела, начиная с 7-10 посттрансплантационных суток (масса тела животных к моменту летального исхода составила 198 г, 163 г и 192 г соответственно при первоначальной массе более 300 г), более глубоким угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также появлением у них признаков инфекционного процесса (при осмотре аллотрансплантата у этих крыс, начиная с 12-х суток наблюдалось незначительное гнойное отделяемое по линии швов).

Таким образом, увеличение дозы циклоспорина для купирования РТПХ у крыс-реципиентов в некоторых случаях сопровождалось более глубокой иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений и последующим летальным исходом, что свидетельствует о необходимости индивидуальной коррекции дозы циклоспорина. Одним из предикторов таких осложнений может являться прогрессирующее снижение массы тела лабораторных животных.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что фациальная трансплантация полнослойного кожного неваскуляризованного лоскута, выполненная в эксперименте на крысах, является хирургически оправданной моделью для отработки практических навыков, а также изучения иммунологического ответа на трансплантацию в раннем и позднем послеоперационных периодах у лабораторных животных и возможностей его коррекции. В раннем послеоперационном периоде выявлена активация клеточного звена иммунитета. В позднем послеоперационном периоде возможно говорить о присоединении гуморального звена иммунного ответа. Монотерапию циклоспорином можно считать достаточной.

Литература

1. *Devauchelle B., Badet L., Lengele B., et al.* First Human Face Allograft: early report. *Lancet*, 2006. – P. 203-209.
2. *Lantieri L., Meningaud J.P., Grimbart P., et al.* Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet*, 2008. – P. 372.
3. *Siemionow M., Papay F., Alam D., et al.* Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet*, 2009. – P. 203-209.

4. *Pomahac B., Aflaki P., Nelson C., et al.* Evaluation of appearance transfer and persistence in central face transplantation: a computer simulation analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010. – P. 63.

5. *Baccarani A., Follmar K.E., Das R.R., et al.* A pilot study in sub-SMAs face transplantation: defining donor compatibility and assessing outcomes in a cadaver model. *Plast Reconstr Surg*, 2007. – P. 121-129.

6. *Pomahac B., Pribaz J., Eriksson E., et al.* Restoration of facial form and function after severe disfigurement from burn injury by a composite facial allograft. *Am J Transplant*, 2011. – P. 386-393.

7. *Siemionow M., Agaoglu G., Unal S.* A cadaver study in preparation for facial allograft transplantation in humans: Part II. mock facial transplantation. *Plast Reconstr Surg*, 2006. – P. 876-885.

8. *Daly C.C.* Saving face. *South Med J*, 2006. – P. 412-413.

9. *Siemionow M., Unal S., Agaoglu G., et al.* A cadaver study in preparation for facial allograft transplantation in humans: Part I. What are alternative sources for total facial defect coverage? *Plast Reconstr Surg*, 2006. – P. 864.

10. *Siemionow M., Agaoglu G.* Allotransplantation of the face: how close are we? *Clin Plast Surg*, 2005. – P. 401-409.

11. *Washington K.M., Solari M.G., Sacks J.M., et al.* A model for functional recovery and cortical reintegration after hemifacial composite tissue allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*, 2009. – P. 123.

12. *Petit F., Paraskevas A., Minns A.B., et al.* Face transplantation: where do we stand? *Plast Reconstr Surg*, 2004. – P. 33.

13. *Losee J.E., Schneeberger S., Lee W.P.* Discussion. First U.S. near-total human face transplantation: a paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg*, 2010. – P. 123-124.

14. *Siemionow M., Demir Y., Mukherjee A., et al.* Development and maintenance of donor-specific chimerism in semi-allogenic and fully major histocompatibility complex mismatched facial allograft transplants. *Transplantation*, 2005. – P. 558-567.

15. *Siemionow M., Ozmen S., Demir Y.* Prospects for facial allograft transplantation in humans. *Plast Reconstr Surg*, 2004. – P. 113.

16. *Siemionow M., Klimczak A.* Tolerance and future directions for composite tissue allograft transplants: Part II. *Plast Reconstr Surg*, 2009. – P. 17.

17. *Wigmore S.J.* Face transplantation: the view from Birmingham, England. *South Med J*, 2006. – P. 424-426.

18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

С.А. Аксенова
+7-931-248-30-26
E-mail: *svetlanaaksenova1987@yandex.ru*

О.Г. Хурцилава, М.А. Волох, А.М. Лиля, С.А. Аксенова. Клинико-иммунологическая характеристика послеоперационного периода при гемифациальной аллотрансплантации неваккуляризованного полнослойного кожного лоскута // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 28-34.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS POSTOPERATIVE PERIOD AT HEMIFACIAL ALLOGRAFTS AVASCULAR SKIN FLAP

O.G. Hurtsilava, M.A. Voloh, A.M. Lila, S.A. Aksenova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

In an experiment on rats Wistar family and Dark Agouti immunological status of recipients has been studied with facial allograft skin flap in the early and late postoperative periods. The evaluation of the state of the transplant and the general condition of the recipient rats after surgery immunosuppressive therapy.

Key words: facial allotransplantation, facial skin allogeneic flap immunosuppressive therapy, experimental investigation.

Authors

S.A. Aksenova
+7-931-248-30-26
E-mail: *svetlanaaksenova1987@yandex.ru*

O.G. Hurtsilava, M.A. Voloh, A.M. Lila, S.A. Aksenova. Clinical and immunological characteristics postoperative period at hemifacial allografts avascular skin flap // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 28-34.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИБРИНОВОГО КЛЕЯ НА ОСНОВЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ СКАФФОЛДА ДЛЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Н.И. Енукашвили^{2,3}, А.А. Айзеништадт^{1,2}, В.В. Багаева¹, О.В. Супильникова^{1,2}, Д.А. Иволгин^{1,2}, И.И. Масленникова^{1,2}, С.В. Новикова¹, Ш.Ф. Адьлов¹

¹ ООО «Покровский банк стволовых клеток»

² СЗГМУб НИЛ клеточных технологий

³ Институт цитологии РАН

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и получаемые из них прехондроциты (МСК-ПХ) являются эффективным инструментом для восстановления и поддержания суставных хрящей. Данный подход основан на использовании МСК как а) предшественников хондроцитов для формирования хрящевых имплантатов, б) продуцентов большого количества биологически активных факторов в области имплантации. Доставка МСК и МСК-ПХ в поврежденный сустав может быть произведена путем внутрисуставной имплантации клеток в скаффолдах, обеспечивающих удержание клеток в области инъекции и дополнительное снабжение клеток биологически активными веществами. Скаффолды, основанные на фибриновом клее (ФК) представляются перспективными вследствие высокой биосовместимости, способности к биодеградации, удобства использования. ФК из криопреципитатов аутологичной плазмы (Ау-ФК) пациента или аллогенной плазмы пуповинной крови (ПК-ФК) в некоторых случаях может рассматриваться как более предпочтительный вариант готовым коммерческим продуктам. К достоинствам Ау-ФК относятся минимизация побочных эффектов, рисков инфицирования и возникновения аллергических реакций, доступность и снижение стоимости процедуры. ПК-ФК обогащен биологически активными веществами и получается из утилизируемого в процессе сохранения стволовых клеток пуповинной крови материала.

Мы разработали протокол, позволяющий получать ФК в закрытой системе в течение всего процесса от забора крови до самой процедуры трансплантации, что делает возможным клиническое применение Ау-ФК и ПК-ФК. А также показали, что культивирование в Ау-ФК и ПК-ФК не приводит к изменению иммунофенотипа клеток и уровню их пролиферации и оказывает стимулирующее влияние на хондрогенную дифференцировку.

Ключевые слова: Мезенхимальные стволовые клетки, фибриновый клей, плазма пуповинной крови, аутологичная плазма.

Введение

Локальные посттравматические повреждения хряща, а также дегенеративно-дистрофические повреждения хряща, такие как болезнь Кенига, остеоартроз 1-2 стадии являются распространенным заболеванием. По статистике, от данной группы заболеваний в некоторых странах страдает до 22% населения.

Таким образом, восстановление хряща является актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии. На данный момент, несмотря на разнообразие применяемых для регенерации суставной поверхности методик, не существует адекватного подхода, который обеспечивал бы полное и долговременное восстановление структуры и функциональной активности поврежденного сустава.

Одним из перспективных подходов является использование биотрансплантатов, основой для которых могут служить аутологичные хон-

дроциты или мезенхимные стромальные клетки (аутологичные или аллогенные).

Использование аутологичных хондроцитов имеет ряд недостатков. Сниженная пролиферативная активность осложняет получение необходимого для терапевтического применения количества клеточного материала. Кроме того, инвазивная процедура забора фрагмента хрящевой ткани сопряжена с риском возникновения серьезных осложнений в области забора материала – donor site morbidity.

Альтернативой является применение мезенхимных стромальных клеток (МСК), которые обладают способностью дифференцироваться в клетки тканей мезенхимного ряда, в том числе, в хондроциты (Pittenger et al., 1999; Barry et al., 2004; Heng et al., 2004; Solchaga et al., 2011). МСК обладают более высоким пролиферативным потенциалом по сравнению с хондроцитами. Хондроциты, полученные в результате диф-

ференцировки из МСК, сохраняют способность делиться в течение более длительного периода, чем хондроциты, выделенные из фрагмента суставного хряща.

Исторически сложилось, что основным источником материала для исследований МСК длительное время служил костный мозг лабораторных животных и человека. Однако процедура забора костного мозга достаточно травматична, требует медикаментозной подготовки пациента, пребывания его в госпитале в течение суток, существует риск серьезных осложнений. В настоящее время известно, что МСК также можно получить из пуповинной крови, пупочного канатика и жировой ткани, а также из мобилизованной периферической крови (Wagner et al., 2005, Jin HJ et al., 2013). По нашим данным, МСК из жировой ткани и пупочного канатика по своим свойствам очень близки к МСК, выделенным из костного мозга. А МСК из пупочного канатика по своему пролиферативному потенциалу даже превосходят клетки, полученные из костного мозга (Айзенштадт и др., 2015).

Для создания трансплантата нужной формы, доставки клеток, удержания их на месте инъекции, создания оптимальной среды для роста, а также для усиления лечебного эффекта от применения МСК используются различные поддерживающие матрицы (т.н. скаффолды). Разрабатываются скаффолды с разными физическими и химическими свойствами, в том числе гидрогели на основе различных компонентов (напр. гиалуроновой кислоты или фибрина). К достоинствам гидрогелей можно отнести высокое содержание жидкости и способность после полимеризации надежно удерживать клетки (Slaughter et al., 2009). Гель на основе фибрина (т.н. фибриновый клей) обладает рядом уникальных преимуществ: (а) для его создания возможно использование как аллогенной, так и аутологичной плазмы в качестве источника фибриногена, (б) полимеризация геля происходит при участии нецитотоксичных инициаторов (тромбин, соли кальция) (в) сам гель обладает достаточно прочной структурой, обеспечивающей надежное удержание клеток в месте инъекции, (г) наличие значительного объема воды в геле позволяет вводить в него различные биологически активные вещества, в т.ч. дифференцировочные факторы, противовоспалительные препараты и т.д, (д) фибрин является биodeградируемым материалом (Jockenhoefel et al., 2001; Swartz et al., 2005; Ahmed et al., 2008). Помимо этого, в тех случаях, когда нежелателен забор у пациента значительных объемов крови

для получения нужного количества плазмы, в качестве источника фибриногена может использоваться и аллогенная плазма, в том числе плазма пуповинной крови. Плазма пуповинной крови по своему составу значительно богаче биологически активными веществами и ростовыми факторами по сравнению с плазмой крови взрослого человека (Fahdnis et al., 2006; Tekkatte et al., 2011; Pereira et al., 2014). Антиоксидантные свойства такой плазмы выше, чем у плазмы взрослого человека (Wiedemann et al., 2003) Дополнительным достоинством такого метода является возможность использования плазмы, не используемой в трансфузиологии и обычно утилизируемой после выделения ядросодержащей фракции. Однако, использование плазмы пуповинной крови для приготовления фибринового клея теоретически может быть осложнено следующими факторами: (а) плазма пуповинной крови характеризуется меньшей вязкостью и (б) более низким содержанием фибриногена (в среднем 1.8 г/л по сравнению с плазмой взрослого человека (референтные значения 2-4 г/л, 4,25 г/л у беременных женщин)) (Teger-Nilsson et al., 1974; Foley et al., 1978) в) повышенным содержанием фетальной формы фибриногена (фибриногена-420), снижающего скорость полимеризации фибрина и меняющего структуру фибриновых волокон (Mosesson et al., 2004). Помимо этого плазма пуповинной крови обычно содержит значительный объем антикоагулянта в связи с тем, что образцы крови (малого объема – 40-100 мл) обычно собирают в стандартные мешки для сбора крови, рассчитанные на 450 мл и содержащие около 50 мл антикоагулянта. Вместе с тем, степень фосфориллирования фибриногена и зависимость тромбинового времени от концентрации солей кальция значительно сильнее выражена у новорожденных по сравнению со взрослыми (Hamulyak et al., 1983).

Криопреципитация является одним из методов повышения концентрации фибриногена. (Pool et al., 1964). Криопреципитат представляет собой плохорастворимый концентрат высокомолекулярных белков плазмы, получаемых при медленной разморозке плазмы при температуре 1-6°C до консистенции «снежной кашицы» («slushy»). Он обогащен коагулирующими белками плазмы, такими как фактор VIII, фибриноген, фактор фон Виллебранда, фибронектин. Концентрация фибриногена в криопреципитате возрастает в 2-10 раз по сравнению с плазмой. Остающаяся после криопреципитации плазма обеднена этими белками, но содержит все остальные компоненты плазмы и поэтому

часто используется в качестве растворителя для криопреципитата перед его использованием.

Мы предположили, что использование метода криопреципитации для обогащения плазмы фибриногеном позволит использовать плазму пуповинной крови для приготовления фибринового клея.

Цель работы

Целью данного исследования являлась оценка возможности использования фибринового клея на основе криопреципитата из плазмы пуповинной крови в качестве скаффолда для мезенхимальных стволовых клеток для последующего их применения при лечении дегенеративных поражений суставного хряща.

Материалы и методы

Клеточные культуры

Образцы подкожной жировой ткани объемом 2-4 мл были получены в ходе липоэктомии с наружной поверхности бедра по стандартной методике. Ткань извлекали из контейнера с транспортной средой, механически измельчали, затем инкубировали при 37°C в 0,2% растворе коллагеназы (тип I, Sigma-Aldrich, США) в ФСР. Диссоциированные клетки отмывали от фермента центрифугированием (400 G, 10 мин) и высевали во флаконы при плотности 100-400 тыс. кл/см². Смену среды проводили также через 72 ч.

Пупочные канатики получали при неосложненных родах при наличии информированного согласия. МСК выделяли из периваскулярного пространства пупочной вены методом ферментативной обработки с помощью смеси коллагеназ I и IV. Далее клетки культивировали в питательной среде AdvanceSTEM Mesenchymal Stem Cell media (HyClone), содержащей 10% заменителя сыворотки AdvanceSTEM Mesenchymal Stem Cell Supplement (HyClone), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (далее «полная культуральная среда»). При достижении 70-80% конfluenceности монослоя МСК, клетки пересеивали (не более 2 раз) при плотности 1000 кл/см².

МСК культивировали в условиях гипоксии при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 5% O₂ с использованием мультигазовых инкубаторов (BBD 6220, Thermo Scientific, США) с возможностью подачи азота.

Получение обедненной тромбоцитами плазмы и криопреципитата

Криопреципитат получали из плазмы пуповинной крови, непригодной для выделения ядро-содержащей фракции по причине малого веса об-

разца. Образцы пуповинной крови получали при неосложненных родах, при наличии информированного согласия. В исследовании использовали образцы с группой крови А или АВ, т.к. в таких образцах выше содержание в плазме фактора VIII.

Образцы пуповинной крови объемом 70,1±18,4 мл (из них объем антикоагулянта – ЦФДА, цитрат-фосфат-декстроза-аденин – составлял 49 мл) центрифугировали (10 мин при 250 g) в закрытой системе из двух полимерных контейнеров для сбора крови (Green Cross Medical Science Corporation, Корея). Эритроцитарную массу и плазму разделяли с помощью плазмоекстрактора Ностальгия (Россия). Далее для получения криопреципитата следовали, в основном, протоколу Американской ассоциации Банков Крови (AABB technical manual, 15th edition) с нашими модификациями. К пакету с плазмой подсоединяли пластиковый контейнер (Компопласт, Россия) и повторно центрифугировали при 4500 g 10 мин при комнатной температуре и затем с помощью плазмоекстрактора отделяли супернатант (обедненная по тромбоцитам плазма – platelet poor plasma) от осадка (остаточные эритроциты, тромбоциты). Часть плазмы (1 мл) использовали для определения количества фибриногена стандартными клиническими методами. Полученную плазму (30±15 мл из одного образца крови) замораживали и хранили в пластиковых контейнерах с запаяными портами при -80°C в течение 1-18 дней.

Для получения криопреципитата образец плазмы медленно размораживали при температуре +4 – +6°C до консистенции «снежной кашицы» («slushy»). Криопреципитат отделяли от остальной плазмы одним из двух методов: а) центрифугированием при 4500 g 10 мин при +4°C и последующим пассивным сливанием плазмы в подсоединенный пакет или б) разделением замороженных кристаллов и растаявшей плазмы с помощью плазмоекстрактора. После разделения и окончательного растаивания криопреципитата хлопья криопреципитированных высокомолекулярных белков плазмы растворяли в оставшейся в пакете плазме (примерно 10-15 мл), прогревая пакет до комнатной температуры. Далее полученный криопреципитат немедленно замораживали. Количество фибриногена определяли во всех фракциях (обедненная по тромбоцитам плазма, криопреципитат, отделенная от него (cryo-depleted) остаточная плазма).

Приготовление фибринового клея

При приготовлении фибринового клея с ресуспендированными в нем МСК, в основ-

ном, следовали протоколу Новозеландского Банка Крови (<http://www.nzblood.co.nz/assets/Transfusion-Medicine/PDFs/Fibrin-Glue-111I027.pdf>) с нашими модификациями.

Для получения фибринового клея с иммобилизованными в нем клетками использовали двухкомпонентную систему, состоящую из замороженного криопреципитата с ресуспендированными в нем клетками ($3 \cdot 10^5$ /мл или 10^6 /мл) и тромбинового раствора. Два компонента смешивались непосредственно перед внесением в лунку 6-луночного планшета.

Тромбин (Baxter или Технология-Стандарт, Новосибирск) растворяли до концентрации 200U/мл или 32.5U/мл в полной культуральной среде (см. выше), что отличается от стандартного протокола получения клея для хирургии, однако повышает выживаемость МСК. Для предотвращения фибринолиза и повышения коагулирующих свойств тромбинового раствора в полную культуральную среду перед внесением тромбина добавляли ингибитор фибринолиза аминокaproную кислоту (до 2 г/л) и хлорид кальция (2 г/л). Приготовленный таким образом раствор использовали в течение трех часов.

МСК выращивали как описано выше до 70-80% конfluence. Клетки снимали с подложки раствором 0,25% трипсина (Gibco). Затем их ресуспендировали в 5 мл полной культуральной среды и центрифугировали при 800 g 5 мин. Осевшие клетки ресуспендировали в свежеразмороженном криопреципитате таким образом, чтобы их концентрация составляла $3 \cdot 10^5$ /мл или 10^6 /мл.

Смешивание тромбинового раствора (0,5 мл) и МСК-содержащего криопреципитата (0,5 мл) осуществляли с помощью аппликационного набора Duploject (Baxter) – системы из двух шприцов с общей иглой – непосредственно в момент внесения клея с клетками в лунки 6-луночного планшета.

Культивирование клеток в фибриновом клее

После завершения полимеризации фибринового клея с ресуспендированными клетками в лунки планшета над фибриновым сгустком наслаивали полную культуральную среду (2 мл) и культивировали клетки в условиях гипоксии как описано выше в течение 7 дней. Смену среды осуществляли каждые 2 дня. Исследовали клетки, как растущие в геле, так и покинувшие его. Методами световой микроскопии оценивали внешний вид клеток, число клеток, растущих вне геля, число одиночных клеток и колоний в геле. Через 7 дней фибриновый сгусток удаля-

ли, а покинувшие его клетки (примерно 20% от общего числа клеток в лунке) использовали для изучения способности клеток из фибринового клея дифференцироваться в хондроцитарном направлении.

Дифференцировка в хондроцитарном направлении клеток, полученных из фибринового клея

Клетки, покинувшие гель, культивировали до достижения ими 60-70% конfluence и далее переносили в хондрогенную культуральную среду, содержащую 10% хондрогенного заменителя сыворотки (hMSC Mesenchymal Stem Cell Chondrocyte Differentiation Medium, Lonza) и культивировали согласно протоколу производителя. Морфологию клеток оценивали на 3, 7 и 10 день от переноса в хондрогенную среду методами световой микроскопии.

Имунофенотипирование полученных клеток

Однородность выделенных первичных МСК, а также дифференцированных клеток, оценивали по экспрессии специфических поверхностных антигенов – иммунофенотипических маркеров методом проточной цитофлуориметрии. Поверхностные маркеры МСК выявляли с помощью меченных флуорохромами антител против CD10, CD13, CD34, CD44, CD45, CD73, CD90, CD105 и CD117 (Beckman Coulter, США) на проточном цитофлуориметре FC500 (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией фирмы производителя. Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения СХР.

Окраска альциановым синим

Клетки выращивали и дифференцировали на покровных стеклах. Образцы дважды промывали фосфатным буфером и фиксировали 4% параформальдегидом 10 минут при комнатной температуре. Далее проводили окрашивание альциановым синим (рН 2,5), используя стандартный протокол. Анализ данных проводили методом световой микроскопии (Zeiss Axiovert 40 c).

Статистические методы

В ходе эксперимента проанализировано 8 образцов криопреципитата. Эксперименты с культивированием клеток в фибриновом клее повторяли три раза. Результаты представлены как среднее \pm ошибка среднего. Для определения нормальности распределения переменных проводился тест Колмогорова-Смирнова / Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента, ANOVA для связанных значений. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$. Применялся стандартный

пакет прикладных программ: GraphPad Prism, Microsoft Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Результаты измерения количества фибриногена в обедненной по тромбоцитам (PPP) плазме, криопреципитате и остаточной плазме представлены на рис. 1. Исходное количество фибриногена в PPP-плазме ($1,60 \pm 0,08$ г/л) было ниже нормы взрослого человека (2-4 г/л), а также среднего значения для концентрации фибриногена в пуповинной крови, 1,8 г/л (Foley et al., 1978). Такое низкое содержание фибриногена в плазме обусловлено как физиологическими свойствами плазмы пуповинной крови, так и довольно значительным (в 0,5-2 раза) разведением крови при заборе в стандартный контейнер. Помимо снижения концентрации фибриногена, наличие такого большого количества антикоагулянта меняет ионную силу раствора и концентрации солей, что также вносит погрешность в измерение тромбинового времени, что является основой метода измерения концентрации фибриногена. (Момот, 2006).

Образцы свежеразмороженного криопреципитата содержали фибриноген в количествах ($2,25 \pm 0,14$ г/л), меньше рекомендованных ААВВ (7-14 г/л), что связано с более низким содержанием фибриногена в исходной плазме по причинам описанным выше. Также содержание фибриногена в получаемом нами криопреципитате было ниже по сравнению с коммерчески производимым препаратом фибриногена, используемом в препарате Тиссукол ($60-70$ г/л). Однако данный препарат был разработан, прежде всего, для использования в хирургии для удержания краев раны. Механические характеристики получаемого нами геля достаточны для получения прочного сгустка и удерживания в нем МСК (рис. 2). Кроме того, по данным Но со соавторами (Но et al, 2006), низкое (5 г/л) содержание фибриногена обеспечивает более высокую скорость пролиферации клеток. При этом относительно мягкая, крупнопористая структура получаемого геля в данном случае играет положительную роль, т.к. облегчается миграция клеток и диффузия биологически активных веществ из/в гель. Помимо этого мы используем достаточно большое количество остаточной плазмы для растворения криопреципитата (1/3 от исходного объема плазмы), что также приводит к снижению концентрации фибриногена. Однако, с другой стороны, это позволяет увеличить концентрацию в криопреци-

питате некоторых удаляемых из него факторов, например, фактора XIII, который необходим для взаимодействия фибрина с фибронектином и коллагеном (Radosevich et al., 1997), а также для жизнедеятельности МСК (Lee et al., 2008).

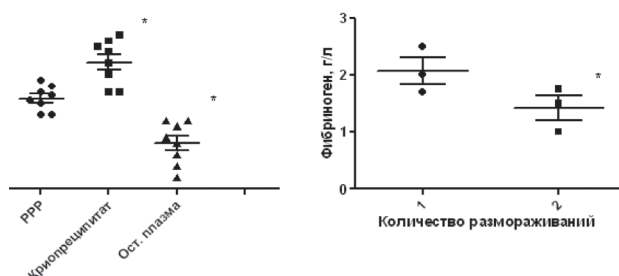


Рис. 1. Содержание фибриногена в обедненной тромбоцитами PPP-плазме, криопреципитате и остаточной плазме (А) и зависимость его концентрации в криопреципитате от количества циклов замораживания-оттаивания (В). Данные представлены в виде среднего, ошибки среднего, также приведены значения всех элементов выборки. * - достоверные отличия, $p < 0.05$.

При повторном замораживании-размораживании криопреципитата количество фибриногена снижалось на 40% (рис. 1В). Однако, даже при использовании такого криопреципитата мы получали сгусток удовлетворительной механической прочности.

Время полимеризации фибринового клея зависело от количества тромбина в фибриновом клее (табл. 1). Статистически достоверных отличий между тромбином различных производителей выявлено не было (табл. 1). Значительная вариабельность параметра связана с различным содержанием фибриногена в криопреципитате. Различное содержание фибриногена приводило также к тому, что в образцах с низким содержанием белка (менее 1,4 г/л), наблюдалось сжатие фибринового геля на 2-3 день культивирования. В будущем мы планируем добиться меньшей

Таблица 1

Время полимеризации фибринового клея в зависимости от концентрации тромбина

	Концентрация тромбина	
	200U/мл	32,5 U/мл
Baxter	2-10 с	20-50 с
Новосибирск-технология	5-12 с	20-60 с

вариабельности за счет разработки внутреннего стандарта лаборатории по содержанию фибриногена в криопреципитате.

Визуальный анализ клеток растущих в геле показал, что основная их часть (до 80%) не покидает гель (рис. 1В). Клетки имеют сферическую форму, некоторые клетки при делении образуют небольшие колонии (4-14 клеток), крупные колонии при культивировании в течение 7 дней наблюдаются, но редко (3-4 на лунку). Считается, что фактор XIII, содержащийся в плазме и криопреципитате, облегчает миграцию МСК и усиливает их пролиферативную активность (Lee, 2008). В получаемых нами образцах МСК, культивируемых в стандартных условиях, а также в фибриновом клее на основе плазмы пуповинной крови или периферической крови не было показано достоверных отличий пролиферативно-

го потенциала МСК а также жизнеспособности клеток (рис. 2). Уровень экспрессии поверхностных маркеров CD90, CD105, CD73, CD44, CD13, CD10, CD34, CD45, CD117 и CD14 также не зависел от способа культивирования (табл. 2).

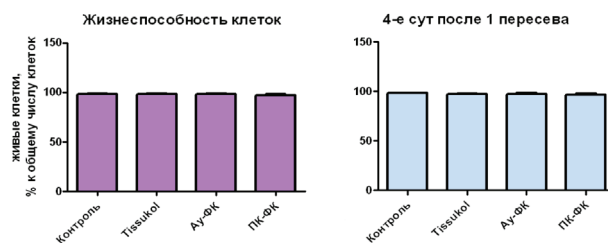


Рис. 2. Оценка уровня жизнеспособности клеток в стандартных условиях культивирования, в фибриновом клее на основе Тиссукола, аутологичной плазмы и плазмы пуповинной крови. Окраска 7-AAD (А) – день 0, (В) – день 4.

Таблица 2

Измерение уровня поверхностных маркерных антигенов в МСК пупочного канатика и дифференцированных МСК в хондрогенном направлении

Доля клеток (%), несущих антигены в культуре, полученной из	Маркерный антиген	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
		34	45	117	14	44	13	73	90	105	10
пупочный канатик	пупочный канатик	0,1	2,8	3,8	1,7	98,1	98,3	96,5	98	97,5	74,8
	Дифференцированные МСК	6,7	1,9	1,3	6,5	98,7	96,3	99,3	98,9	98,4	22,1

Влияние фибринового клея на поведение имплантата с МСК в хрящевой ткани пока мало изучено, однако известно, что фибриновый клей ускоряет ангиогенез (за счет хемотаксиса), ускоряет пролиферативную активность МСК и синтез матрикса остеocytes при аппликации в область повреждения костной ткани (Isogai et al., 2000; Lee et al., 2008, Wu et al., 2012). Ускорение ангиогенеза и роста гладкомышечной ткани при использовании МСК в скаффолде на основе фибринового клея показано также на модели повреждения уретры кроликов (Wang et al., 2012). Предпринимались попытки использовать фибриновый гель для предимплантационного культивирования аутологичных хондроцитов и в качестве скаффолда для имплантации хондроцитов (Scotti et al., 2010). Показано, что культивирование в фибриновом геле усиливает выработку матрикса хондроцитами. В этом отношении влияние фибринового клея сходно с влиянием альгинатов. Однако этот эффект зна-

чительно варьирует в зависимости от состава фибринового клея, а именно от соотношения в нем тромбина и фибриногена.

При достаточно большой концентрации клеток в фибриновом клее ($0,7-3 \cdot 10^6$ /мл клея, что соответствует концентрации при аппликации) часть клеток покидает сгусток. После удаления сгустка на 7 день оставшиеся в лунке клетки продолжают активно делиться (рис. 3С). К 3-4 дню после удаления сгустка МСК формировали монослой на пластиковой подложке (рис. 3D). В условиях культуры клеток мы удаляли остаточный сгусток. В условиях *in vivo* фибрин также подвергается биодеградации, но достаточно медленной. Присутствие ингибиторов фибринолиза (аминокапроновой кислоты в наших экспериментах) дополнительно снижает эту скорость. Способность фибрина к биодеградации является достоинством этого материала.

Проведенные эксперименты показали, что после ресуспендирования в фибриновом клее

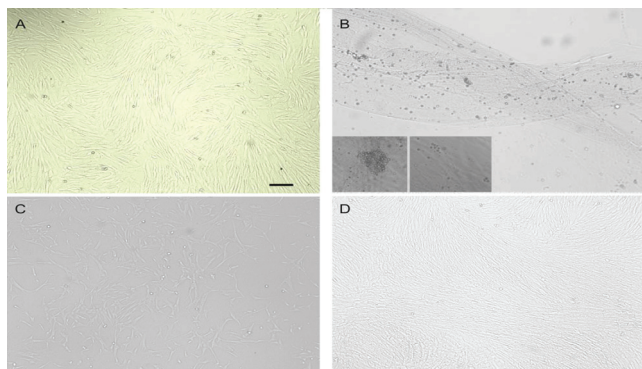


Рис. 3. Рост клеток в фибриновом клее. (А) – контроль, монослой МСК при культивировании без фибринового клея, (В) – МСК, ресуспендированные в фибриновом клее, 3 день культивирования, врезки – колонии клеток, (С) – Клетки, покинувшие гель, 7 день культивирования, видны митозы в достаточном количестве (4 в поле зрения), (D) – Образец (С) на 3 день культивирования после удаления сгустка. Масштаб – 100 мкм. Увеличение: 100 раз.

клетки не утрачивают своей способности к дифференцировке в хондрогенном направлении (рис. 4). После смены среды на хондрогенную отчетливые изменения (округление и укрупнение клеток, образование округлых скоплений вместо продольных тяжей) наблюдались уже на 3 день. Этот срок несколько меньше по сравнению с МСК, которые росли только на пластиковой подложке.

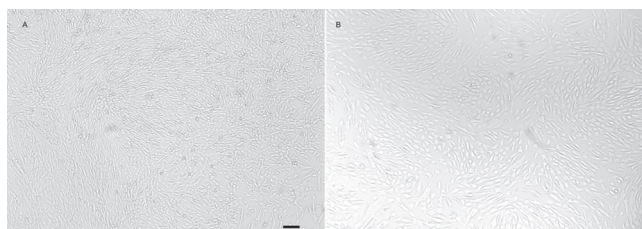


Рис. 4. Дифференцировка МСК, покинувших гель, в хондрогенном направлении. (А) – день 0, (В) – день 3. Масштаб – 100 мкм. Увеличение: 100.

Изменение морфологии клеток сопровождалось изменением уровня экспрессии глюкозамингликанов, которые являются структурными компонентами межклеточного матрикса нативного хряща (рис. 5). В проведенных исследованиях наблюдалось увеличение интенсивности окрашивания альциановым синим в дифференцированных клетках по сравнению с контролем. Накопление глюкозамингликанов говорит о синтезе основных структурных компонентов суставного матрикса.

Известно, что клеи с различными пропорциями и количествами тромбина и фибриногена по-

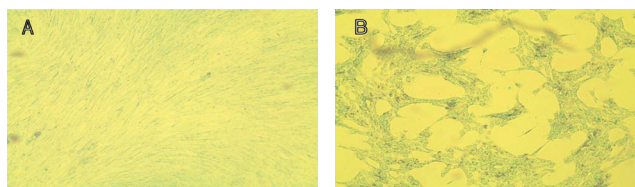


Рис. 5. Измерение уровня экспрессии глюкозамингликанов в дифференцированных МСК, покинувших гель. Окраска альциановым синим (А) – день 0, (В) – день 10. Масштаб – 100 мкм. Увеличение: 100.

разному влияют на МСК. Так, например, в зависимости от состава, фибриновый клей может или усиливать пролиферацию, или ускорять дифференцировку в нейрогенном направлении МСК из зубной пульпы (Germain et al., 2015). Дальнейшие более детальные исследования необходимы для выяснения вопроса о влиянии состава фибринового клея на пролиферативную активность и способность к дифференцировке в хондрогенном направлении.

Выводы

1. Плазма пуповинной крови является удобным источником фибриногена для получения фибринового клея.
2. Фибриновый клей на основе пуповинной крови пригоден для культивирования МСК.
3. Применение фибринового клея на основе пуповинной и периферической крови в качестве скаффолда не приводит к снижению пролиферативного и дифференцировочного потенциала МСК, а также к изменению их иммунофенотипа.
4. МСК из фибринового клея сохраняют способность дифференцироваться в хондрогенном направлении.
5. Дифференцированные МСК в хондрогенном направлении начинают экспрессировать гликозамингликаны, характерные для суставного матрикса.
6. Фибриновый клей на основе пуповинной крови может использоваться в качестве скаффолда для регенеративной терапии хрящевых тканей.

Литература

1. Pittenger M.F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. // *Science*. – 1999. – 284 (5411). – P. 143-7.
2. Barry F.P. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization / Barry F.P., Murphy J.M. // *Int J Biochem Cell Biol*. – 2004. – Vol. 36. – Issue 4. – P. 568-584.

3. *Heng B.C.* Directing stem cell differentiation into the chondrogenic lineage in vitro / Heng B.C. [et al] // *Stem Cells*. – 2004. – Vol. 22 (7). – P. 1152-67.
4. *Solchaga L.A.* Chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: tips and tricks / Solchaga L.A., Penick K.J., Welter J.F. // *Methods Mol Biol*. – 2011. – Vol. 698. – P. 253-278.
5. *Wagner W.* Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood / Wagner W. [et al] // *Exp Hematol*. – 2005. – Vol. 33 (11). – P. 1402-1416.
6. *Jin H.J.* Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy / Jin H.J. [et al] // *Int J Mol Sci*. – 2013. – Vol. 3; 14 (9). – P. 17986-8001.
7. *Айзенштадт А.А.* Сравнение пролиферативной активности и фенотипа МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика / Айзенштадт А.А. [и др] // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2015. – № 2. – С. 14-22.
8. *Slaughter B.V.* Hydrogels in regenerative medicine / Slaughter [et al] // *Adv Mater*. – 2009. – Vol. 21 (32-33) – P. 3307-29.
9. *Jockenhoevel S.* Fibrin gel – advantages of a new scaffold in cardiovascular tissue engineering / Jockenhoevel S. [et al] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2001. – Vol. 4 – P. 424-30.
10. *Swartz D.D.* Engineering of fibrin-based functional and implantable small-diameter blood vessels / Swartz D.D. [et al] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. – Vol. 288 (3). – P. 1451-60.
11. *Ahmed T.A.* Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications // Ahmed T.A. [et al] // *Tissue Eng Part B Rev*. – 2008. – Vol. 14 (2) – P. 199-215.
12. *Phadnis S.M.* Human umbilical cord blood serum promotes growth, proliferation, as well as differentiation of human bone marrow-derived progenitor cells / Phadnis S.M. [et al] // *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. – 2006. – Vol. 42 (10). – P. 283-286.
13. *Tekkotte C.* "Humanized" stem cell culture techniques: the animal serum controversy / Tekkotte C. [et al] // *Stem Cells Int*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 504723.
14. *Pereira T.* (2014) MSCs Conditioned Media and Umbilical Cord Blood Plasma Metabolomics and Composition. / Pereira T. [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014 – Vol. 9 (11): – e113769.
15. *Wiedemann M.* Neonatal blood plasma is less susceptible to oxidation than adult plasma owing to its higher content of bilirubin and lower content of oxidizable Fatty acids. / Wiedemann M. [et al] // *Pediatr Res*. – 2003 – Vol. 53 (5) – P. 843-849.
16. *Teger-Nilsson A.-C.* Fibrinogen to fibrin transformation in umbilical cord blood and purified neonatal fibrinogen. / Teger-Nilsson A.-C. [et al] // *Thromb Res*. – 1974 – Vol. 5 (5) – P. 601-612.
17. *Foley M.E.* Viscosity, haematocrit, fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood / Foley M.E. [et al] // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1978. – Vol. 85 (7). – P. 500-4.
18. *Mosesson M.W.* The ultrastructure of fibrinogen-420 and the fibrin-420 clot. / Mosesson M.W. [et al.] // *Biophysical Chemistry* – 2004 – Vol. 112 – P. 209-214.
19. *Hamulyak K.* Reevaluation of some properties of fibrinogen, purified from cord blood of normal newborns / Hmulyak K. [et al] // *Thromb Res*. – 1983. – Vol. 32 (3). – P. 301-10.
20. *Pool J.G.* Experiences in the preparation of AHG concentrates from human plasma. / Pool J.G., Hink JH // *Bibl Haematol*. – 1964 – Vol. 19 – P. 146-50.
21. *Brecher M.* America Association of Blood Banks Technical Manual. Methods 6.11, 6.12 / Brecher M. / *AABB*, 15th Edition – 2005. – Chapter 3. – P. 814-15.
22. *Момот А.П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / Момот А.П. // СПб., ФормаТ – 2006. – Стр. 208.
23. *Radosevich M.* Fibrin sealant: Scientific rationale, production methods, properties, and current clinical / Radosevich [et al] // *Vox Sang*. – 1997 – Vol. 72 – P. 133-143.
24. *Lee O.K.* Fibrin glue as a vehicle for mesenchymal stem cell delivery in bone regeneration / Lee O.K. [et al] // *J Chin Med Assoc*. – 2008. – Vol. 71 (2). – P. 59-61.
25. *Ho W.* The Behavior of Human Mesenchymal Stem Cells in 3D Fibrin Clots: Dependence on Fibrinogen Concentration and Clot Structure Tissue Engineering. / Ho [et al] – 2006. – Vol. 12 (6) – P. 1587.
26. *Isogai N.* Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells // Isogai N. [et al] // *Plast Reconstr Surg*. – 2000. – Vol. 105 (3). – P. 953-63.
27. *Wu X.* Fibrin glue as the cell-delivery vehicle for mesenchymal stromal cells in regenerative medicine / Wu X. [et al] // *The Journal of Cell Therapy. Cytotherapy* – 2012. – Vol. 14 (5). – P. 555-562.
28. *Wang K.* Fibrin glue with autogenic bone marrow mesenchymal stem cells for urethral injury repair in rabbit model / Wang K. [et al] // *Tissue Eng Part A*. – 2012. – Vol. 18 (23-24). – P. 2507-17.

29. *Scotti C.* Engineering human cell-based, functionally integrated osteochondral grafts by biological bonding of engineered cartilage tissues to bony scaffolds / *Scotti C. [et al]* // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31 (8). – P. 2252-9.

30. *Germain L.* Fibrin hydrogels to deliver dental stem cells of the apical papilla for regenerative medicine / *Germain L. [et al]* // *Regen Med.* – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 153-67.

Н.И. Енукашвили

Тел.: +7(950)020-58-02

E-mail: *nie@newmail.ru*

Н.И. Енукашвили, А.А. Айзенштадт, В.В. Багаева, О.В. Супильникова, Д.А. Иволгин, И.И. Масленникова, С.В. Новикова, Ш.Ф. Адылов. Оценка возможности применения фибринового клея на основе пуповинной крови в качестве скаффолда для мезенхимальных стволовых клеток // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 35-43.

ASSESSING THE POSSIBILITY TO APPLY THE FIBRIN GLUE BY CORD BLOOD PLASMA AS A SCAFFOLD FOR MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTATION

N.I. Enukashvily^{2,3}, A.A. Aizenshtadt^{1,2}, V.V. Bagaeva¹, O.V. Supilnikova^{1,2}, D.A. Ivolgin^{1,2}, I.I. Maslennikova^{1,2}, S.V. Novikova¹, Sh.F. Adylov¹

Mesenchymal stem cells (MSCs) and pre-chondrocytes (MSC-Ch) derived from them are an effective tool for the restoration and maintenance of joint cartilage. This approach is based on the use of MSCs as a) chondrocyte precursor to form a cartilaginous implant, b) producing a large number of bioactive factors in the area of implantation. Delivery of MSC and MSC-Ch into the damaged joint can be achieved by the implantation of scaffold with cells to ensure retention of the cells at the injection site and an additional supply of cells of biologically active substances.

Scaffold based on fibrin glue (FG) are promising because of the high biocompatibility, biodegradability, ease of use. FG cryoprecipitate of autologous plasma (Au-FG) patient or allogeneic umbilical cord blood plasma (UCB-FG) in some cases may be regarded as a preferred embodiment of ready commercial products. The advantages of the Au-FG are to minimize the side effects, risks of infection and the occurrence of allergic reactions, availability and reduced cost of the procedure. UCB-FG is enriched with biologically active substances and derived from byproduct during collection stem cells from the cord blood.

We have developed a protocol that allows to obtain FG in a closed system throughout the entire process of blood sampling until the transplant procedure, which makes it possible clinical application of the Au-FG and UCB-FG. Also shown that cultivation in Au-FG and UCB-FG does not change the immunophenotype of cells and the level of their proliferation and has a stimulating effect on chondrogenic differentiation.

Keywords: Mesenchymal stem cells, fibrin glue, umbilical cord blood plasma, autologous plasma.

Authors

N.I. Enukashvily

Тел.: +7(950)020-58-02

E-mail: *nie@newmail.ru*

N.I. Enukashvily, A.A. Aizenshtadt, V.V. Bagaeva, O.V. Supilnikova, D.A. Ivolgin, I.I. Maslennikova, S.V. Novikova, Sh.F. Adylov. Assessing the possibility to apply the fibrin glue by cord blood plasma as a scaffold for mesenchymal stem cells transplantation // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 35-43.

ОСОБЕННОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Д.А. Хомякова, С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить закономерности развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) при инфаркте миокарда (ИМ) без зубца Q у пациентов с различной степенью поражения сосудистого русла после проведения чрескожного вмешательства.

Материалы и методы: Обследовано 95 больных отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом ГБУЗ «Городская Покровская больница» г. Санкт-Петербурга за период с 2014 по 2015 гг. Всем пациентам выполнялась коронароангиография и реваскуляризация инфаркт-связанной артерии. По результатам коронароангиографии пациенты были распределены в две группы. Первую составили больные с однососудистым поражением коронарных артерий, во вторую вошли пациенты с многососудистым поражением. В течение первых 48 часов от начала заболевания и через год выполнялось эхокардиографическое исследование.

Результаты: Выявлено, что при одинаковых показателях локальной и глобальной сократимости в группе с многососудистым заболеванием было больше пациентов с тяжелой степенью ДД. Более того, через год наблюдения степень диастолической дисфункции у больных с многососудистым поражением оставалась более тяжелой, нежели у пациентов с однососудистым поражением. Так, исходно в первой группе выявлено 14 (54%) больных с I степенью ДД, 5 (19%) с II степенью, 1 (8%) с III степенью, у 6 человек (19%) патологии не выявлено; через год наблюдения 18 человек (70%) были с I степенью ДД, 3 (12%) с II степенью, лица с III степенью отсутствовали, при этом у 5 человек (18%) нарушения диастолы не выявлялись. У больных с многососудистым поражением, в сравнении с пациентами первой группы, в первые 48 часов выявлено больше пациентов с II и III степенью ДД: 37 (54%) больных с I степенью, 25 (36%) с II степенью и 7 (10%) с III степенью ($p < 0,05$). Через год во 2-й группе было 46 (67%) пациентов с I степенью, 13 (19%) с II и 3 (4%) человека с III степенью ДД, соответственно, у 7 человек (10%) патологии не выявлено.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о высокой вероятности взаимосвязи диастолической функции и ишемии. В отличие от 1-ой группы больных ИМ, подвергшихся полному восстановлению коронарного кровотока в ранние сроки, в группе ИМ с многососудистым поражением показатели более тяжелой ДД сохранялись дольше, несмотря на реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без зубца Q, однососудистое и многососудистое поражение коронарных артерий, диастолическая дисфункция левого желудочка, локальная и глобальная сократимость.

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) считается одной из самых частых причин возникновения дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и смертности среди населения индустриальных стран. Долгосрочный прогноз у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) определяется как клиническими факторами, так и показателями функции ЛЖ [1] по данным эхокардиографии (Эхо-КГ).

На сегодняшний день накоплено много данных по изучению изменений гемодинамики у больных ОИМ, при этом нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ рассматривается в качестве одного из значимых предикторов неблагоприятного исхода ОИМ [2]. Доказано, что

нарушение регионарной сократимости миокарда и изменения его диастолических свойств при ишемии возникают существенно раньше изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [3]. Маркеры изменения диастолической функции ЛЖ на фоне острой или преходящей ишемии миокарда в настоящее время активно изучаются, в особенности у пациентов с ОИМ без зубца Q в связи с более высоким риском коронарных событий, нежели у больных Q-формой инфаркта [4, 5]. Наряду с этим особое значение имеет анализ результатов динамики ДФ в зависимости от степени повреждения коронарного русла в ранний и отсроченный период наблюдения.

Целью данной работы было изучение закономерностей развития ДД ЛЖ при ОИМ без зуб-

ца Q у пациентов с различной степенью поражения сосудистого русла после своевременного чрескожного вмешательства (ЧКВ), а также выявление возможных связей диастолических свойств миокарда с изменениями глобальной и локальной сократимости.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 95 больных с впервые возникшим ОИМ без зубца Q без значимого снижения глобальной сократимости на синусовом ритме. Исследование проводили на базе отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом ГБУЗ «Городская Покровская больница» г. Санкт-Петербурга. Для диагностики ОИМ использовали критерии «Третьего универсального определения инфаркта миокарда».

Пациенты были распределены в две группы сравнения. Первую группу составили 26 пациентов с гемодинамически значимым поражением $\geq 75\%$ одной инфаркт-связанной артерии (средний возраст $53,1 \pm 12,5$ года), вторую – 69 пациентов с поражением $\geq 75\%$ двух и более коронарных артерий (средний возраст $63 \pm 11,6$ года).

Всем включенным в исследование выполняли электрокардиографическое исследование (ЭКГ), проводимое при поступлении, во время госпитализации, при выписке, а также спустя 12 мес. наблюдения.

Структурно-функциональное состояние сердца исследовали с помощью ЭхоКГ на аппарате «Vivid-q». Определяли конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры ЛЖ, индексы конечного систолического и диастолического размеров (ИКСР и ИКДР, соответственно). Помимо размера ЛЖ, определяли объемы ЛЖ в систолу (КСО) и диастолу (КДО), а также индексы конечного систолического (ИКСО) и конечного диастолического (ИКДО) объемов. Глобальную сократимость ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) методом Симпсона. О локальной сократимости судили по площади пораженного миокарда в процентах (ППМ), индексу локальной сократимости (ИЛС). При расчете ИЛС использовали модель деления ЛЖ на 16 сегментов. В зависимости от степени нарушения кинетики каждому сегменту присваивали балл: 1 – без нарушений сократимости; 2 – гипокинезия; 3 – акинезия; 4 – дискинезия; 0 – сегмент не оценен. ИЛС определяли как отношение суммы баллов всех сегментов к числу оцененных сегментов. Показатель, равный 1, рассматривался как показатель нормальной со-

кратимости сегментов ЛЖ. ИЛС > 1 рассматривался как нарушение локальной сократимости одного или более сегментов. Кроме того, оценивали массу миокарда левого желудочка (ММ) по формуле R.V. Devereux, N. Reichek и индекс массы миокарда (ИММ) с оценкой относительной толщины стенки (ОТС).

Оценку диастолической функции производили по трансмитральному диастолическому кровотоку в импульсном доплеровском режиме (VE – максимальная скорость в фазу быстрого наполнения; VA – максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий; соотношение VE/VA); Tdec – время замедления кровотока, при помощи тканевого доплеровского режима (скорость движения межжелудочковой перегородки со значением менее 7 см/с и боковой стенки со значением менее 10 см/с). Рассчитывали соотношение скорости митрального кровотока E и усредненной скорости движения митрального кольца e' – показатель E/e' со значением более 14); учитывали пиковую скорость потока трикуспидальной регургитации (ТР) более 2.8 м/с и индекс объема левого предсердия (ИОЛП) более 34 мл/м². Наличие диастолической дисфункции подтверждалось выявлением более чем половины данных доступных параметров (скорость ТР, ИОЛП, скорость движения межжелудочковой перегородки или боковой стенки и соотношение E/e'). За нарушение диастолической функции, связанное с замедлением релаксации (I степень), считали снижение соотношения $E/A < 0.8$ в сочетании со скоростью пика $E \leq 50$ см/с, удлинение времени замедления раннего диастолического потока ≥ 200 мс. При II степени ДД соотношение пиков E/A считали от 0.8 до 1.5 или $E/A \leq 0.8$ в сочетании со скоростью пика $E > 50$ см/с, показатель T dec от 160 до 200 мс. При проведении пробы Вальсальвы отмечалось снижение пика E при отсутствии изменений со стороны пика A, либо возрастание пика A на 50% и более. В случае выявления положительных значений двух или трех дополнительных параметров (скорость ТР, ИОЛП и соотношение E/e'), давление наполнения левого предсердия считали повышенным, что свидетельствовало о II степени ДД. Повышенные значения только одного из дополнительных параметров позволяло отнести данный тип к I в связи с отсутствием повышенного давления наполнения в ЛП. К III степени ДД (рестриктивный тип наполнения ЛЖ) относили больных, у которых регистрировались соотношение $E/A > 2$, укорочение T dec меньше 160 мс. [6, 7].

ЭхоКГ исследование выполнялось в течение первых 48 часов от начала заболевания, а затем повторно через 12 мес. после перенесенного ИМ.

Степень поражения коронарных артерий оценивали по данным коронарной ангиографии: определяли количество пораженных коронарных артерий (КА), состояние правой КА, передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), основного ствола и огибающей ветвей левой КА.

В исследование не включали пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, АВ блокадой II-III степени, острой сердечной недостаточностью, предшествующей ХСН \geq II ФК по NYHA, гемодинамически значимыми пороками сердца и сопутствующими острыми воспалительными заболеваниями, исходным снижением ФВ \leq 50%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью STATISTICA 8 (Statsoft Inc., США). Для статистической обработки данных ис-

следования рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (σ). Полученный материал обработан статистически с предварительной проверкой на нормальность и однородность. При сравнении массива данных по группам рассчитывали достоверность результата по параметрическому критерию Стьюдента ($p < 0,05$). Достоверность в частоте появления признака определяли, рассчитывая показатель χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1.

Очевидно, что включенные в исследование пациенты в обеих сравниваемых группах существенно не отличались по поло-возрастным характеристикам; $p > 0,05$ (табл. 1). У больных с многососудистым поражением достоверно чаще в анамнезе присутствовала такая патология, как ИБС, АГ и ХСН не более II ФК; $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Группа 1 (пациенты с однососудистым поражением), n=26	Группа 2 (пациенты с многососудистым поражением), n=69	Достоверность различий, p
Возраст, лет	53,1 \pm 12,5	62,9 \pm 11,5	>0,05
Мужской пол, n (%)	18 (69%)	53 (77%)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	7 (26,9%)	31 (44,9%)	0,03
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (84,6%)	63 (91,3%)	0,01
ХСН, n (%)	12 (46,2%)	44 (63,8%)	0,01
Сахарный диабет, n (%)	4 (15,4%)	13 (18,8%)	>0,05
Курение, n (%)	(65,4%)	46 (66,7%)	>0,05

В таблице 2 представлены результаты коронарографии. Как видно, в обеих группах преобладал поражение передней межжелудочковой артерии (70% больных в 1 группе и 75% во второй). Во второй группе чаще встречалось сочетанное поражение двух, реже трех коронарных артерий, при этом поражение общего ствола ЛКА наблюдали наиболее редко (табл. 2) ($p < 0,05$).

При анализе размеров и сократимости левого желудочка достоверных различий между группами исходно выявлено не было, как не было выявлено и значимой динамики этих показателей внутри групп через один год наблюдения (табл. 3). Однако, у больных с однососудистым поражением через год после ИМ была выявлена тенденция к увеличению ФВ и к уменьшению КДО

левого желудочка, тогда как у больных с многососудистым поражением тенденция была противоположной – данные показателей ухудшались.

Таблица 2

Результаты коронарографии в исследуемых группах, n (%)

Название сосуда	1 группа, n=26	2 группа, n=69
Ствол ЛКА	0 (0%)*	9 (13%)*
ПМЖА	18 (70%)*	52 (75%)*
ОВ ЛКА	4 (15%)*	47 (68%)*
ПКА	4 (15%)*	41 (59%)*

Примечания: * – достоверность различий $p < 0,05$; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОВЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия.

Эхокардиографические показатели в группах в первые 48 ч и через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Группа 1, n=26		Группа 2, n=69	
	Первые 48 ч	Через 12 мес.	Первые 48 ч	Через 12 мес.
ППМ, %	5,6±10,4	4,3±11,6*	7,1±10,8	8,2±11,4*
ИЛС	1,08 ± 0,2	1,00± 0,3*	1,1±0,1	1,13± 0,2*
ФВ ЛЖ, %	62,9±5,7	68±5,4*	62,6±7,6	64,66±7,7*
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	43,6±9,7	35,2±9,5*	47,2±10,2	50,8±12,5*
ОТС ЛЖ	0,49±0,1	0,47±0,1*	0,52±0,1	0,49±0,1*
ИОЛП, мл/м ²	28,19±8,2	28,06±8,2*	28,71±9,3	28,08±11,1*

Примечания: * – достоверность различий $p < 0,05$

Изначально нарушение релаксации (I степень ДД) в обеих группах выявляли примерно с одинаковой частотой (14 (54%) и 37 (54%) человек в 1 и 2 группах, соответственно). Псевдонормальный тип кровотока чаще присутствовал у больных с многососудистым поражением – у 25 (36%) против 5 (19%) человек первой группы; $p < 0,05$. По наличию признаков рестрикции в группах значимых отличий также выявлено не было. III степень ДД в 1 и 2 группах встречался у 2 (8%) и 7 (10%) человек, соответственно; $p > 0,05$.

Через 1 год наблюдения в обеих группах наблюдали существенное увеличение доли пациентов с I степенью в общей структуре диастолической дисфункции, что свидетельствовало о восстановлении свойств диастолы. Так, в группе больных с однососудистым поражением число больных с замедлением релаксации выросло до 19 (70%), причем происходило это за счет уменьшения числа лиц с более тяжелой степенью диастолической дисфункции. Псевдонормальный тип трансмитрального кровотока стал регистрироваться значительно реже (у 3 (12%) больных), а случаев выявления рестрикции не было вообще. В группе с многососудистым поражением число пациентов с первой степенью диастолической дисфункции через 12 месяцев возросло до 46 (67%) человек. Как и среди больных первой группы, пациентов с признаками более тяжелых форм нарушения диастолы стало меньше. II и III степень ДД были зарегистрированы у 13 (19%) и 3 (4%) человек, соответственно (рис. 1).

Нами был проведен анализ данных по ДД среди пациентов, имеющих статистически значимые отличия по наличию в анамнезе ИБС, ХСН и АГ. В сравнении с общим массивом данных значимых отличий выявлено не было, $p > 0,05$ (табл. 4).

В течение года наблюдения неблагоприятные события имели место у 23 больных второй группы. Так, после перенесенного ИМ у трех

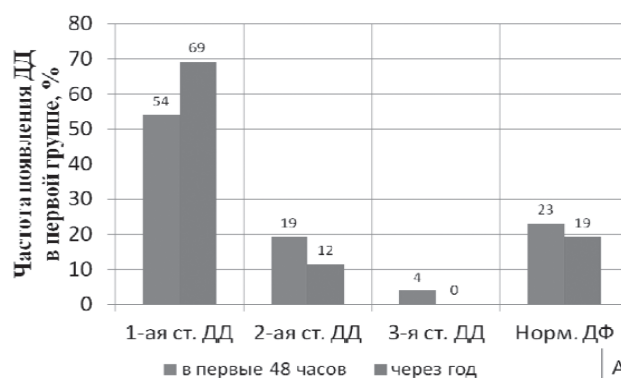


Рис. 1. Динамика ДД у больных с однососудистым (А) и многососудистым (Б) поражением коронарного русла. Объяснения в тексте

пациентов с многососудистым поражением при продолжающейся ДД регистрировалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

У 13 пациентов развился ОКС, стенокардия напряжения имела место у двух человек, у пяти было зарегистрировано прогрессирование ХСН. Большинство больных (7 человек) с повторными эпизодами ОКС исходно имели вторую степень ДД, у пяти была первая степень, у одного-третья степень ДД. Была выявлена отчетливая связь между развитием повторного ОКС и неполной реваскуляризацией КА. Все случаи повторных ОКС наблюдались у пациентов, имевших показания к дальнейшей реваскуляризации.

Среди больных с однососудистым поражением неблагоприятных событий выявлено не было.

Таким образом, при острой ишемии миокарда ЛЖ происходит нарушение релаксации, как активного энергозависимого процесса. Недостаточное восстановление локальной сократимости на фоне многососудистого поражения может быть объяснено недостаточной исходной перфузией миокарда. В результате хронического дефицита кровотока острая ишемия миокарда может приводить к более длительному «диасто-

**Результаты анализа данных по ДД среди пациентов,
имеющих статистически значимые отличия по наличию в анамнезе ИБС, ХСН и АГ**

Заболевание	Группа	Нормальная ДФ	I степень ДД	II степень ДД	III степень ДД
ИБС	1 группа	1 (4%)*	3 (12%)*	2 (8%)*	1 (4%)*
	2 группа	0 (0%)*	17(25%)*	10(16%)*	4 (6%)*
ХСН	1 группа	1 (4%)*	7 (27%)*	3 (12%)*	1 (4%)*
	2 группа	0 (0%)*	22 (32%)*	16(23%)*	6 (9%)*
АГ	1 группа	2 (8%)*	5 (19%)*	1 (4%)*	0 (0%)*
	2 группа	0 (0%)*	6 (9%)*	2 (3%)*	1 (1%)*

Примечания: * – достоверность различий $p > 0,05$

лическому станнингу» с развитием более тяжелой степени диастолической дисфункции ЛЖ, что наблюдалось во второй группе больных. В итоге, при хроническом снижении перфузии миокарда, особенно при многососудистым поражении, ухудшаются не только процессы активного расслабления, но и пассивные диастолические свойства миокарда – его способность к растяжению [8]. Это, в свою очередь, приводит к повышению давления наполнения, вслед за чем повышается давление в легочной артерии [9].

Тот факт, что у обследованных больных не было снижения фракции выброса ЛЖ, а показатели нарушений региональной кинетики миокарда ухудшались незначительно, свидетельствует о том, что при ишемии миокарда наиболее уязвимы диастолические свойства ЛЖ, нежели показатели локальной и глобальной сократимости.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что диастолические свойства ЛЖ могут быть более чувствительным маркером увеличения перфузии миокарда и при стабильной ИБС. Об этом, в частности, свидетельствует факт более быстрой положительной динамики показателей диастолической функции по сравнению с показателями локальной и глобальной сократимости уже в ранние сроки после операций коронарного шунтирования [10].

У больных с многососудистым поражением на фоне постоянного дефицита перфузии миокарда, даже несмотря на реваскуляризацию синдром-связанной артерии, из-за существующего

нарушения свойств диастолы в зонах миокарда с сохраняющейся гипоперфузией, в первые сутки инфаркта показатели ДФ находились в худшем состоянии, чем у пациентов с однососудистым поражением.

Известно, что одной из причин анатомического и электрического ремоделирования левого предсердия служит увеличение жесткости ЛЖ с различной степенью нарушения диастолической функции – от замедления скорости расслабления в раннюю диастолу до рестрикции с повышением среднего давления наполнения в предсердии [11]. Поскольку ухудшение диастолических свойств левого желудочка приводит к повышению нагрузки на левое предсердие, у пациентов с многососудистым поражением в периоде проспективного наблюдения ожидаемо чаще наблюдали развитие фибрилляции предсердий.

Заключение

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что формирование тяжелых типов ДД в основном зависит от степени поражения коронарного русла и не коррелирует с различиями по глобальной и сегментарной сократимости. При многососудистом поражении коронарного русла у пациентов с ИМ без зубца Q более тяжелая ДД сохранялись дольше, несмотря на реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии. Конечно, прогноз у больных данной категории более неблагоприятен, что и подтверждается более частым развитием таких

нежелательных событий, как повторный ОКС, ХСН и фибрилляция предсердий. Вероятно, данная группа больных нуждается в плановом оперативном вмешательстве на КА в короткие сроки. Вместе с тем, возможно, при ЧКВ на фоне ОКС более целесообразно проводить полное одномоментное восстановление коронарного кровотока, а не ограничиваться реваскуляризацией только синдром-связанной артерии.

Литература

1. *Сумин А.Н., Кобякова О.В., Галимзянов Д.М.* Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2007; 47 (6): 45-50.
2. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J. Am. Col. Cardiol.* 1995; 7: 1565-1574.
3. *Poulsen, S.H.* Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction // *Dan. Med. Bull.* 2001; 48: 199-210.
4. *Poulsen S.H., Moller J.E., Norager B. et al.* Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2001; 95: 190-197.
5. *Ogawa, H.* Comparison of clinical features of non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1986; 111: 513-518.
6. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnostic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998;19:990-1003.
7. *Sherif F. Nagueh*, Chair, MD, FASE, Otto A. Smiseth, Co-Chair, MD, PhD, Christopher P. Appleton, MD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2016. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
8. *Braunwald, E. Kloner R.A.* The stunned myocardium prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66:1146-1149.
9. *Azeev Ф.Т., Овчинников А.Г.* Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. Журнал Сердечная недостаточность. 2012; 13 (5): 287-309.
10. *Тимова А.Л., Сайганов С.А., Архипова Е.И. и др.* Динамика диастолической функции левого желудочка при различных методиках операций коронарного шунтирования. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014; 15 (5): 275-279.
11. *Melduni R., Gooden G., Suri R.M.* Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery A Pathophysiological Mechanism Underlying the Initiation of New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 953-961.

Д.А. Хомякова

Тел.: +79618098803

E-mail: dahomyakova@gmail.com

Д.А. Хомякова, С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин. Особенности диастолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда без зубца Q после чрескожного вмешательства // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 44-50.

FEATURES OF LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION
IN PATIENTS WITH NON Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION
AFTER PERCUTANEOUS INTERVENTION

D.A. Khomyakova, S.A. Sayganov, Y.N. Grishkin

North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

Aim: To make natural development more exact to state the value of scientific prognostication of diastolic dysfunction with acute myocardial infarction without Q-wave after percutaneous intervention.

Materials and methods: 95 patients were subjected to coronography and revascularization of infarct-related artery. The patients were divided into 2 groups depending on angiographic results with single and multivessel affection. During first 48 hours from the beginning of the disease they were under ECHO examination.

Results: Left ventricle affections DF data were revealed relatively to heaviness of affection in coronary vessels without reliable differences in local and global contractility. Primordially the 1 group contained 14 (54%) patients of I grade DD, 5 (19%) with II grade, 1 (8%) with III grade, 6 (19%) without DD. A year later: 18 (70%) with I grade DD, 3 (12%) with II, patients with III grade were not redictered, 5 (18%) without DD. In group 2 within first 48 hours 37 (54%) patients had I grade, 25 (36%) II grade, 7 (10%) III grade. In a year there were 46 (67%) with I grade, 13 (19%) II grade, 3 (4%) with III grade DD, 7 (10%) without DD.

Conclusions: Obtained data indicate of a higher sensitivity dependently DF ischemia. In contrast to myocardial infarction group with coronary bloodstream fully restored within short terms, in group with multivessel affections a more heavy DD data preserved longer, in spite of infarct related artery revascularization. Also unfavourable events were revealed.

Key words: myocardial infarction without Q-wave, single and multivessel disease, diastolic dysfunction of left ventricle, global and local contractility.

Authors

D.A. Khomyakova

Tel.: 8-911-197-93-43

E-mail: dr.sigua@gmail.com

D.A. Khomyakova, S.A. Sayganov, Y.N. Grishkin. Features of left ventricle diastolic function in patients with non q-wave myocardial infarction after percutaneous intervention // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 44-50.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА

Т.Ю. Громыко, С.А. Сайганов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель: сравнить особенности прямого и обратного ремоделирования левого предсердия у пациентов с ФП при различных вариантах восстановления СР.

Материалы и методы: Обследовано 153 пациента с неклапанной формой ФП длительностью от 24 часов до 6 месяцев. Все пациенты делились на 3 группы. В 1-ю включены 49 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью медикаментозной терапии; во 2-ю – 57 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ); в 3-ю – 47 пациентов, которым проводилась радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ). Всем пациентам проводилось ЭХО-кардиографическое исследование (ЭХО КГ) на момент ФП, а так же на 1, 3, 5, 15 сутки и через 6 мес. после восстановления СР с оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ, толщины стенок миокарда, индекса линейного размера левого предсердия (ИЛП), индекса объема ЛП (ИОЛП), а так же давления в полости ЛП (Е\Е') с помощью тканевой доплеровской визуализации.

Результаты: ИЛП достоверно снижался у пациентов, подвергающихся РЧИ ЛВ, при сохранении СР по сравнению с больными, страдавшими рецидивами ФП в течение 6 мес. ($p < 0,05$). В группе консервативной терапии ИОЛП исходно оказался достоверно ниже у пациентов со стойким СР в течение 6 мес., по сравнению с теми, у кого регистрировались рецидивы ФП ($p < 0,05$). А так же ИОЛП достоверно снижался в группе РЧИ ЛВ при отсутствии пароксизмов ФП в течение 6 мес. ($p < 0,001$). При консервативной кардиоверсии расчетное давление в полости ЛП (Е/Е') достоверно снижалось к двум неделям наблюдения ($p < 0,05$) при отсутствии рецидивов ФП и существенно не менялось к 6 мес. В то время, как при наличии рецидивов ФП в течение 6 мес. отмечалась лишь тенденция к снижению данного показателя. А в группе РЧИ ЛВ была отмечена достоверная динамика давления в ЛП у пациентов со стойким СР к 2-м неделям наблюдения ($p < 0,05$) и к 6 мес. ($p < 0,05$). В то время, как при наличии рецидивов ФП, данный показатель существенно не менялся к 6 мес. наблюдения. В группе ЭИТ не обнаружено достоверной динамики оцениваемых показателей ремоделирования ЛП.

Выводы: у пациентов с ФП после восстановления СР и при отсутствии рецидивов в течение 6 мес. размеры ЛП достоверно уменьшаются при консервативной кардиоверсии и при РЧИ ЛВ. Расчетное давление в полости ЛП (Е/Е') можно считать достоверным показателем обратного ремоделирования ЛП после восстановления СР и при отсутствии рецидивов ФП в течение 6 мес. при консервативной кардиоверсии ($p < 0,05$) и РЧИ ЛВ ($p < 0,05$).

Список используемых сокращений: левое предсердие (ЛП), фибрилляция предсердий (ФП), синусовый ритм (СР), левый желудочек (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), индекс левого предсердия (ИЛП), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), электроимпульсная терапия (ЭИТ), радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ), передне-задний размер (ПЗР) ЛП, трансмитральный поток (ТМП), тромбоэмболические осложнения (ТЭО), антиаритмическая терапия (ААТ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), диастолическая функция (ДФ), инфаркт миокарда (ИМ).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синусовый ритм, левое предсердие, индекс левого предсердия, объем левого предсердия, кардиоверсия.

Еще 1964 г. G.K. Moe и соавт. пришли к выводу о том, что любое увеличение размеров левого предсердия (ЛП) повышает вероятность развития фибрилляции предсердий [1]. А в 1986 г. М.С. Кушаковский описывал дилатацию левого предсердия, как обязательное условие неизбежности мерцательной аритмии. Известно, что дистрофия миокарда предсердий с последу-

ющим их «первичным», а также «вторичным» (ретроградным) расширением создают субстрат для нарушений синусового ритма (СР). Однако, ранее, в 1949 году, E. Phillip и S. Levin сообщили о возможности развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у людей, не имеющих каких-либо заболеваний сердца, кроме самой тахикардии. Через 5 лет W. Ewans и P. Swann

(1954) назвали такую форму предсердной тахикардии «loneauricularfibrillation», т.е. изолированной фибрилляцией предсердий. Позже E. Davidson и соавт. (1989) рекомендовали применять этот термин только у тех больных, которые сохранили нормальные размеры левого предсердия [2].

Одни авторы отмечают, что при пароксизмальной форме ФП наличие “изолированной” аритмии диагностируется у 50% обследованных [3], другие – что среди больных с ФП значительно увеличилось количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Известно, что при АГ развивается ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), включающее в себя процессы гипертрофии и дилатации, изменения геометрии и нарушения систолической и диастолической его функций [5]. Структурные изменения ЛЖ сопровождаются перегрузкой ЛП и его дилатацией, что, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию ФП. С другой стороны, это нарушение ритма само по себе вызывает дилатацию ЛП [6, 7].

За последние десятилетия получено много данных, свидетельствующих о сложной патофизиологии ФП. Ключевая роль эктопических очагов в легочных венах окончательно признана, как основной триггер возникновения ФП. Кроме того, структурное ремоделирование ЛП было идентифицировано как главный механизм прогрессирования ФП, подтвердив преобладающую роль предсердного фиброза [8].

В течение многих лет линейный или передне-задний размер ЛП (ПЗР ЛП) считался стандартом оценки ремоделирования ЛП и, соответственно, предиктором рецидива ФП.

Однако данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что более точным маркером структурного ремоделирования ЛП является индекс объема ЛП (ИОЛП), а не ПЗР ЛП [9, 10]. А так же в недавних исследованиях было доказано, что именно объем левого предсердия коррелирует со степенью предсердного фиброза [11, 12].

Активное использование методики тканевой доплеровской визуализации привело к использованию показателя E/E' для определения давления в полости ЛЖ и ЛП, в том числе у пациентов с ФП. Так, Kusunose с соавт. предложили использовать отношение E/E' для неинвазивной оценки давления в полости ЛЖ и ЛП. По их мнению, данный показатель не претерпевает значимых колебаний при измерении в нескольких сердечных циклах у пациентов с нормосистолической ФП. Было доказано, что

отношение E/E' хорошо коррелирует с уровнем натрийуретического пептида, являющимся достоверным предиктором сердечной недостаточности. Вместе с тем исследователи продемонстрировали более скромную корреляцию данного отношения с наличием диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП [13]. Последующие работы также подтверждают пользу расчета соотношения E/E' для оценки диастолической функции ЛЖ у пациентов с ФП [14, 15]. В работе M. Caputo et al. Рассмотрена возможность использования данного показателя, как предиктора рецидивирования ФП у пациентов после успешной электрической кардиоверсии [16].

Цель нашей работы заключалась в изучении особенностей прямого и обратного ремоделирования левого предсердия у пациентов с ФП при различных способах восстановления СР и выявлении наиболее достоверных предикторов рецидивирования ФП.

Материалы и методы

Было обследовано 153 пациента – 83 мужчины (54,2%) и 70 женщин (45,7%), средний возраст – 62,7 (36-81) лет с неклапанной формой ФП длительностью от 24 часов до 6 месяцев, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 40%. Все пациенты были распределены на 3 группы. В первую – включены 49 пациентов после медикаментозной кардиоверсии; во вторую – 57 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ); в третью – 47 пациентов, которым проводилась радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ). Критериями исключения считали ФВ ЛЖ < 40%, ХСН III-IV ФК (NYHA), клапанные пороки сердца. Сравнимые группы исходно не имели достоверных различий по возрасту и сопутствующей патологии (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2 типа (СД), ХСН I-II ФК (NYHA)), а наличие сочетанной патологии не отражалось на прогнозах по наличию или отсутствию пароксизмов ФП в исследуемых группах (табл. 1). Пациентам с ГБ проводилась адекватная гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД; клинические формы ИБС относились к стабильной стенокардии I-II ФК, а так же включали в себя наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и не требовали реваскуляризации миокарда на момент исследования. У пациентов с СД достигались целевые показатели гликемии на фоне сахароснижающей терапии. Пациенты с ХСН

I-II ФК (NYHA) так же получали комплексную терапию и были компенсированы. Всем пациентам накануне восстановления ритма проводили чреспищеводное ЭХО-кардиографическое исследование (ЧП ЭХО-КГ) на предмет исключения тромбов в ушке ЛП. Все пациенты получали антикоагулянты в соответствии с рекомендованной шкалой CHA2DS2VASc. Консервативную антиаритмическую терапию (ААТ) во всех группах проводили путем назначения пропафенона (при отсутствии противопоказаний к назначению IC класса ААТ) или амиодарона до кардиоверсии и в качестве поддерживающей терапии после эффективного восстановления СР. При этом выбор ААТ достоверно не влиял на прогнозы по наличию или отсутствию рецидивов ФП в исследуемых группах (табл. 2). ЭИТ проводили по стандартной методике в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Операцию РЧИ ЛВ выполняли пациентам на момент ФП с использованием системы электроанатомического картирования CARTO. После построения анатомической карты ЛП проводили циркулярную антральную изоляцию левых и правых ЛВ с использованием магнитной навигации с верификацией блока проведения с помощью катетера Lasso.

Всем пациентам проводили ЭХО-кардиографическое исследование (Эхо-КГ) на ультразвуковом сканнере Vivid q, (GE). Эхо-КГ выполняли исходно на фоне ФП, на 1, 3, 5, 15 стуки и через 6 мес. после восстановления СР. Во время процедуры оценивали глобальную сократимость и диастолическую функцию ЛЖ, толщину стенок миокарда, передне-задний размер ЛП, объем ЛП, время восстановления функции ЛП по трансмитральному потоку (ТМП) (эффективной систолу предсердий считали при наличии пика $A > 0,5$ м/сек), а так же расчетное давление в полости ЛП по отношению пика E ТМП к E', измеренному с помощью тканевой доплеровской визуализации. ФВ ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу Симпсона, для анализа диастолической функции (ДФ) ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока (ТМП) в импульсно-волновом доплеровском режиме (E), а также анализ движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) методом тканевой доплеровской визуализации (E'), индекс объема ЛП определяли по биплановому методу. Частоту пароксизмов ФП оценивали по данным анамнеза, с помощью ЭКГ на момент контроля, а так же по данным суточного мониторинга ЭКГ.

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сопоставление частотных характеристик (пол, результат) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для сравнения количественных параметров в исследуемых группах использовали критерии Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения и в катамнезе выполнялась с помощью критерия Знаков и критерия Вилкоксона. Достоверность различий считали при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели и наличие сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах

Показатели	Конс. (n=49)	ЭИТ (n=57)	РЧ (n=47)	p
Мужчины	21 (42,9%)	40 (70,2%)	22 (46,8%)	>0,05
Женщины	28 (57,1%)	17 (29,8%)	25 (53,2%)	<0,05
АГ	29 (59,2%)	41 (72%)	27 (57,5%)	>0,05
ИБС	4 (13,8%)	7 (17,1%)	3 (11,1%)	>0,05
СД	3 (10,3%)	2 (12,5%)	3 (11,1%)	>0,05
ХСН I-II ФК	5 (17,2%)	2 (12,5%)	8 (29,6%)	>0,05

Примечания: Здесь и в табл. 3 Конс. – группа консервативной терапии; ЭИТ – группа электроимпульсной терапии; РЧ – группа РЧИ ЛВ. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет 2 типа; ХСН I-II ФК – хроническая сердечная недостаточность I-II ФК (NYHA)

Таблица 2

Проводимая антиаритмическая терапия (ААТ) в группах

Препарат	Конс. (n=49)	ЭИТ (n=57)	РЧ (n=47)	p
Пропафенон	16 (32,7%)	11 (19,3%)	14 (29,8%)	>0,05
Кордарон	33 (67,3%)	46 (80,7%)	33 (70,2%)	>0,05

Результаты

Сравниваемые группы исходно не отличались по возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1). Вместе с тем количество женщин, которым ритм восстанавливался с помощью ЭИТ, было почти в 2 раза меньше, чем в группах консервативной терапии и РЧИ ЛВ (табл. 1).

При оценке данных эхокардиографии в группе пациентов с восстановленным синусовым ритмом при помощи консервативной терапии ФВ ЛЖ оказалась достоверно выше, чем в группах ЭИТ и РЧ ИВЛ (табл. 3).

Кроме того, отмечались различия при оценке объема ЛП. Индекс объема ЛП был больше в группе больных, подвергшихся радиочастотной изоляции ЛВ. Различались пациенты и по некоторым показателям, характеризующим диастолическую функцию. Так, исходно пик Е ТМП был ниже в группе пациентов радиочастотной изоляции ЛВ, а пик А, измеренный в первые сутки после восстановления СР, – достоверно выше среди больных на консервативной терапии; показатель Е' был выше у пациентов в группе ЭИТ, а средние значения отношения Е/Е' (расчетный показатель давления в ЛП) – самыми высокими оказались в группе радиочастотной изоляции ЛВ (табл. 3).

Анализ данных позволяет судить о том, что исходно диастолическая дисфункция ЛЖ более выражена в группе пациентов, которым проводилась кардиоверсия с помощью радиочастотной изоляции ЛВ.

Спустя сутки после восстановления СР показатели пика А трансмитрального потока в среднем оказались достоверно выше в группе консервативной терапии, что являлось отражением более высокой контрактильности ЛП после кардиоверсии и снижения частоты рецидивов ФП в отдаленные сроки (табл. 3).

Динамика линейного размера ЛП. Через 6 мес. наблюдения зависимости риска рецидива ФП или сохранения СР от индекса линейного размера ЛП (ИЛП) в группах консервативной терапии и электрической кардиоверсии не отмечалось. В группе консервативной терапии у пациентов со стойким СР в течение 6 мес. (30 человек) исходно ИЛП был равен $25,1 \pm 2,8$ мл/м², а к 6 мес. наблюдения отмечалась лишь незначительная тенденция к его уменьшению ($23,8 \pm 2,8$ мл/м²; $p > 0,05$). У пациентов с рецидивами ФП (19 человек) ИЛП составлял $24,4 \pm 2,8$ мл/м², и $24,1 \pm 2,1$ мл/м², соответственно ($p > 0,05$).

Структурно-функциональное состояние миокарда у обследуемых больных в зависимости от выбора кардиоверсии

Параметры	Конс (n=49)	ЭИТ (n=57)	РЧ (n=47)	p
Возраст	64,12 (48;81)	61,33 (45;77)	63,11 (36;80)	>0,05
ППТ	1,86 (1,48;2,17)	2,07 (1,69;2,72)	1,91 (1,56;2,36)	>0,05
ФВ ЛЖ (В)%	66,14 (56;75)	62,05 (43;76)	62,78 (46;77)	<0,05
КДР	48,66 (38;64)	50,18 (41;64)	51,89 (42;80)	>0,05
КСР	32,21 (23;45)	32,56 (25;56)	35,0 (24;64)	>0,05
МЖП	11,93 (8;16)	12,95 (9;18)	11,81 (9;15)	>0,05
ЗС	11,38 (8;16)	12,69 (9;18)	11,33 (8;15)	>0,05
ИЛП	24,85 (17,9;30,4)	23,13 (15,6;29,3)	25,03 (18,9;33,3)	>0,05
ИОЛП	38,23 (26,3;62,5)	38,05 (25,7;60,9)	45,71 (27,2;81,7)	<0,05
Пик Е	94,06 (70;132)	96,72 (69;180)	79,43 (55;120)	<0,05
Пик А 1д	52,02 (0;79)	34,88 (0;104)	27,76 (0;100)	<0,05
DT	161,55 (99;230)	162,85 (77;240)	167,42 (125;286)	>0,05
Е'	11,78 (6;16)	12,61 (7;19)	7,88 (4;20)	<0,05
Е/Е'	8,28 (5;13,3)	8,10 (4;18)	12,04 (6;20)	<0,05

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ (В)% – фракция выброса левого желудочка, измеренная по Симпсону, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, Пик Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, Пик А 1д – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, измеренная в 1 сутки, после восстановления синусового ритма, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, Е' – максимальная скорость ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК), Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости ранней диастолической волны движения ФК МК

В группе больных со стойким СР в течение 6 мес. (32 человек) после электроимпульсной терапии (ЭИТ) средние значения показателя составили $23,3 \pm 2,1$ мл/м² исходно и $23,3 \pm 2,6$ мл/м² к 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$). ИЛП у пациентов с рецидивами ФП после ЭИТ (25 человек) исходно

составлял $22,9 \pm 3,4$ мл/м² и через 6 мес. также существенно не менялся ($23,5 \pm 2,7$ мл/м²; $p > 0,05$).

Однако, в группе РЧИ ЛВ была отмечена достоверная динамика ИЛП к 6 мес. Так, исходно ИЛП в данной группе существенно не отличался в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ФП и составлял в среднем $25 \pm 3,2$ мл/м² у больных без рецидивов ФП и $26 \pm 2,8$ мл/м² у пациентов с повторными эпизодами аритмии. Через 6 мес. у пациентов со стойким СР ($n=14$) ИЛП достоверно уменьшался до $20,4 \pm 1,8$ мл/м² ($p < 0,001$), в то время как у больных с рецидивами ФП в течение 6 мес. ($n=33$) ИЛП в среднем не менялся и составлял $25,3 \pm 4,4$ мл/м² (рис. 1).

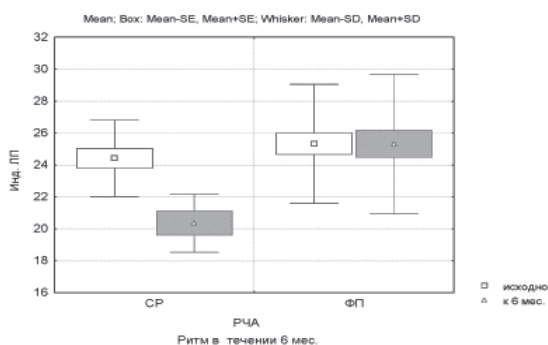


Рис. 1. Динамика индекса линейного размера ЛП (ИЛП) в группе радиочастотной изоляции ЛВ в зависимости сохранения СР или наличия рецидива ФП в течение 6 мес.

Динамика объема ЛП. В группе консервативной терапии исходно была отмечена достоверная разница при сравнении индекса ОЛП у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия пароксизмов ФП в течение 6 мес. Так, при сохранении стойкого СР в течение 6 мес. у 30 пациентов данной группы исходно индекс ОЛП составлял $35,6 \pm 6,6$ мл/м², в то время как у 19 человек с рецидивами ФП данный показатель исходно был достоверно выше ($42,3 \pm 8$ мл/м², $p < 0,05$).

К 2-м неделям наблюдения у пациентов после медикаментозной кардиоверсии со стойким отмечалась незначительная тенденция к снижению индекса ОЛП до $32,5 \pm 2,6$ мл/м², без существенной дальнейшей динамики ($32,8 \pm 4,4$ мл/м² через 6 мес. наблюдения; $p > 0,05$). У пациентов с рецидивами ФП в течение 6 мес. индекс ОЛП не менялся: к 2-м неделям наблюдения данный показатель составлял 43 ± 8 мл/м², а к 6 мес. – $42,2 \pm 8,1$ мл/м²; $p > 0,05$ (рис. 2).

В группе пациентов после ЭИТ ИОЛП также достоверно не менялся в динамике как в подгруп-

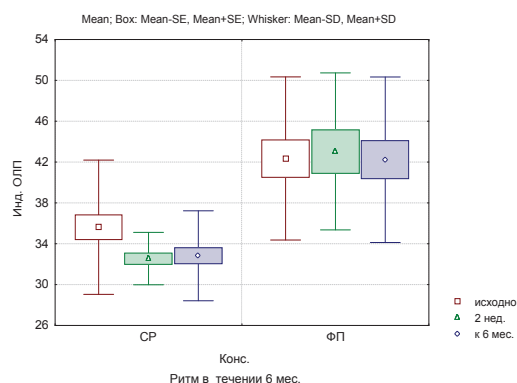


Рис. 2. Динамика индекса объема ЛП в группе консервативной терапии в зависимости от наличия или отсутствия рецидива ФП в течение 6 мес.

пе пациентов со стойким СР ($38,8 \pm 9,2$ мл/м² и $40,2 \pm 11,9$ мл/м² через 2 недели и 6 мес., соответственно; $p > 0,05$), так и у больных с рецидивами ФП $37,1 \pm 8,9$ мл/м² и $34,8 \pm 12$ мл/м² через 2 недели и 6 мес., соответственно; $p > 0,05$).

В свою очередь, в группе пациентов после радиочастотной изоляции ЛВ у лиц со стойким СР (14 человек) ИОЛП к 6-ти месяцам наблюдения уменьшался в среднем с исходных $42,9 \pm 7$ мл/м² до $30,1 \pm 15,4$ мл/м²; $p < 0,001$. При наличии рецидивов ФП в течение 6 мес. ИОЛП значительно не менялся. Исходно значения показателя в среднем равны были $46,8 \pm 14,7$ мл/м², а через 2 недели и 6 мес. $41,3 \pm 12$ и $46 \pm 15,4$ мл/м², соответственно; $p > 0,05$ (рис. 3).

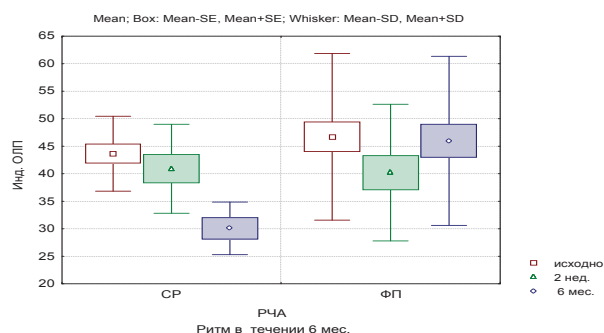


Рис. 3. Динамика индекса объема ЛП в группе радиочастотной изоляции ЛВ в зависимости от наличия или отсутствия рецидива ФП в течение 6 мес.

Динамика давления в полости ЛП. После восстановления СР в группе больных после медикаментозной кардиоверсии у пациентов со стойким СР в первые 2 недели происходило снижение среднего давления наполнения ЛП с $9,2 \pm 3$ до $7,3 \pm 3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) без дальнейшей значимой динамики в течение 6 мес. ($7,0 \pm 1,2$ мм рт. ст.). В то время, как у пациентов

с рецидивами ФП достоверных изменений показателя не наблюдалось ($11,1 \pm 3,9$ мм рт. ст. в первые сутки, $9,8 \pm 2,5$ и $9,2 \pm 2,5$ мм рт. ст. через 2 недели и 6 мес. соответственно; $p > 0,05$) (рис. 4).

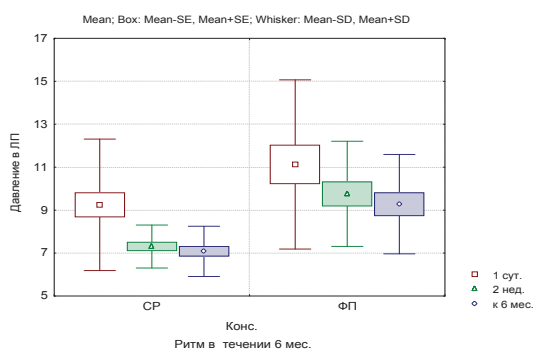


Рис. 4. Динамика давления в полости ЛП (Е/Е') в группе консервативной терапии в зависимости сохранения СР или наличия рецидива ФП в течение 6 мес.

В группе пациентов после ЭИТ вне зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ФП давление ЛП при наблюдении до 6 мес. оставалось примерно одинаковым. Так, у 32 пациентов со стойким СР средние значения показателя составили $8,1 \pm 2,5$ мм рт. ст., в первые сутки после восстановления СР $8,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. через 2 недели и $7,7 \pm 4,1$ мм рт. ст. через 6 мес.; $p > 0,05$. У пациентов с рецидивами ФП в указанные сроки давление в ЛП было в среднем равно $8,0 \pm 1,9$, $8,6 \pm 2,2$ и $9,5 \pm 2,8$ мм рт. ст., соответственно.

В отличие от больных после ЭИТ, в группе пациентов, подвергшихся радиочастотной изоляции ЛВ отмечалась достоверная динамика давления в ЛП на фоне стойкого СР. Если в первые сутки после восстановления СР показатель в среднем был равен $20,1 \pm 7,6$ мм рт. ст., то к 2-м неделям происходило его достоверное уменьшение до $14,3 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) с последующей динамикой к 6 мес. наблюдения ($8,3 \pm 3,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$). У пациентов с рецидивами ФП в течение 6 мес. давление в ЛП существенно не менялось: в первые сутки после восстановления СР Е/Е' в среднем было равно $12,5 \pm 7,1$ мм рт. ст., к 2-м неделям – $13 \pm 7,4$ мм рт. ст., с незначительной тенденцией к снижению в период наблюдения до 6 мес. ($10,5 \pm 5$ мм рт. ст.) (рис. 5).

Обсуждение

В существующих рекомендациях единственным прогностическим фактором эффективности РЧА является тип ФП. Однако, мало внимания уделено такому известному маркеру рецидивирования ФП, как размер ЛП.

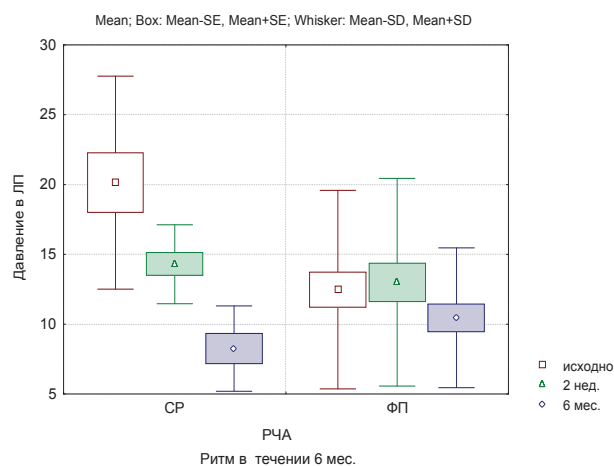


Рис. 5. Динамика давления в полости ЛП (Е/Е') в группе радиочастотной изоляции ЛВ в зависимости сохранения СР или наличия рецидива ФП в течение 6 мес.

В данном случае заслуживает внимания исследование F.M. Costa et al., куда было включено 809 пациентов с пароксизмальной и персистирующей симптомной ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии. По результатам анализа, независимыми маркерами рецидивирования ФП оказались объем ЛП, женский пол и персистирующая форма ФП. Причем объем ЛП, оцененный с помощью компьютерной томографии и/или электроанатомической карты перед РЧА, оказался более достоверным предиктором рецидивирования ФП, чем персистирующая форма ФП [17].

В недавней работе Marchese et al. обследовано 411 пациентов с ФП, которые подверглись успешной электрической кардиоверсии и наблюдались в течение 6 мес. для оценки значимости индекса ОЛП, как предиктора рецидивирования ФП. Через год у 250 пациентов были отмечены рецидивы ФП и у них же показатели индекса ОЛП оказались выше, чем у пациентов со стойким СР в течение года. Причем увеличение данного показателя на каждый мл^2 было ассоциировано с вероятностью рецидива ФП в 21% случаев. А значение его, равное $33,5 \text{ мл}^2$, характеризовалось 83%-й чувствительностью и 76%-ой специфичностью, как предиктор рецидива ФП [18].

Подобные находки относительно индекса ОЛП были выявлены и у пациентов с ФП после РЧ изоляции ЛВ. По данным Shin S.H. et al., у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП перед РЧА оценивались размеры ЛЖ, обоих предсердий, ФВ ЛЖ и ЛП, и только индекс ОЛП оказался независимым предиктором рецидивирования ФП через 6 мес.

($p < 0,01$). А значение данного показателя, равное $34 \text{ мл} \cdot \text{м}^2$, показало чувствительность = 70% и специфичность = 91% относительно прогнозирования пароксизмов ФП в течение 6 мес. [19].

В нашем исследовании достоверное уменьшение ИОЛП отмечено в группе больных, сохранивших синусовый ритм после радиочастотной изоляции ЛВ, в то время, как у пациентов с рецидивами ФП данный показатель существенно не менялся. Что делает динамику данного показателя значимой в прогнозировании рецидивов ФП.

Так же, в результате наших наблюдений отмечено, что такой показатель, как индекс линейного размера ЛП, достоверно уменьшался к 6 мес. у пациентов, подвергающихся РЧИ ЛВ, при сохранении СР по сравнению с теми, у кого регистрировались рецидивы ФП в течение 6 мес.

Относительно недавно стал оцениваться такой показатель, как отношение E/E' , отражающий давление в полости ЛЖ и ЛП, в том числе у пациентов с ФП. Роль данного показателя, как предиктора рецидивирования ФП после успешной электрической кардиоверсии, была оценена в работе М. Saruto et al. По данным проведенного исследования, отношение E/E' оказалось независимым предиктором раннего и последнего рецидивов ФП в течение года [16].

Эти данные подтверждаются и у пациентов с ФП после РЧ изоляции ЛВ. Так, в исследовании Li et al. 103 пациента с неклапанной персистирующей и пароксизмальной ФП подверглись РЧ изоляции ЛВ. Всем пациентам измерялось отношение E/E' до абляции и оно оказалось независимым предиктором раннего рецидивирования (в течение 3-х мес.) после операции. Причем значение 11,2 для E/E' , измеренное до абляции, было связано с 80,8%-й чувствительностью и 81,8%-й специфичностью в отношении рецидивирования ФП. А значение E/E' , измеренное на 1 сутки после абляции имело еще большую силу прогнозирования: чувствительность – 88,5%, специфичность – 87% [20]. Подобные результаты подтверждались и другими авторами [21].

По нашим данным, такой показатель ремоделирования миокарда, как давление в полости ЛП (E/E'), так же оказался прогностически значимым в группах консервативной терапии и радиочастотной изоляции ЛВ при наблюдении до 6 мес. Причем наибольшую прогностическую ценность имели не исходные значения показателя, а его динамика в течение 14 суток. Так, снижение давления в полости ЛП к 2-м неделям после медикаментозной кардиоверсии явилось достоверным предиктором сохранения СР в бо-

лее отдаленные сроки (до 6 мес.). У больных после РЧА ЛВ снижение давления в ЛП (E/E') к 2-м неделям также оказалось достоверным критерием удержания СР в течение 6 мес. Это при том, что исходно показатель был выше в группе пациентов, удержавших СР в течение полугода. При наличии рецидивов ФП данный показатель существенно не менялся при любом виде восстановления СР.

В группе ЭИТ не было достоверных различий и динамики оцениваемых показателей ремоделирования ЛП при наблюдении до 6 мес. у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия пароксизмов ФП.

Заключение

Полученные нами данные позволяют предположить, что обратное ремоделирование левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий после успешной медикаментозной кардиоверсии и радиочастотной абляции легочных вен (уменьшение его объема и давления наполнения) являются благоприятными предикторами сохранения синусового ритма в течение 6 мес. В то время, как отсутствие динамики со стороны данных показателей или увеличение, наоборот, ассоциировано с высоким риском рецидивов фибрилляции предсердий.

Литература

1. Moe G.K., Rheinboldt W.C., Abildskov J.A. A computer model of atrial fibrillation. – Am. Heart J. – 1964. – 67. – P. 200-20.
2. Кушаковский М.С. Об изолированной фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. – 2002. – 28. – С. 9-11.
3. Levy S., Maarek M., Coumel P., et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: The College of French Cardiologists. – Circulation. – 1999, Jun 15;99(23). – P. 3028-3035.
4. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Гусятникова Т.А. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в ремоделировании миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. – 2007. Т. 5. – С. 74-78.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3 (1). – С. 7-11.
6. Legedz L., Rial M.O., Lantelme P. Markers of cardiovascular remodeling in hypertension. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2003; 96 (7-8): 729-733.

7. Радха Б., Сайганов С.А., Громыко Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации. Вестник СЗГМУ 2015; 7 (1): 46-51.
8. Aldhoon B., Melenovsky V., Peichl P., et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol. Res.* 2010; 59 (1): 1-12.
9. Abhayaratna W.P., Fatema K., Barnes M.E., et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1626-1629.
10. Gupta S., Matulevicius S.A., Ayers C.R., et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J* 2013; 34: 278-285.
11. Rosenberg M.A., Manning W.J. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation. A mechanistic appraisal. *Circulation.* 2012; 126: 2353-62.
12. Lupu S., Mitre A., Dobreanu D. Left atrium function assessment by echocardiography – physiological and clinical implications. *Med. Ultrason.* 2014; 16 (2): 152-9.
13. Kusunose K., Yamada H., Nishio S. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol Img.* 2 2009: 1147-1156.
14. Bijnens B.H., Cikes M., Claus P. et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 216-26.
15. Gabriel R.S., Klein A.L. Modern evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Curr. Cardiol. Rep.* 2009; 11: 231-8.
16. Caputo M., Urselli R., Capati E., et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 698-704.
17. Costa F.M., Ferreira A.M., Oliveira S., et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol.* 2015, 184: 56-61.
18. Marchese P., Bursi F., Delle Donne G., et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12 (3): 214-21.
19. Shin S.H., Park M.Y., Oh W.J. et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 697-702.
20. Li C., Ding X., Zhang J., et al. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography.* 2010; 27: 630-6.
21. Hu Y.F., Hsu T.L., Yu W.C., et al. The impact of diastolic dysfunction on the atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J.* 2010; 74: 2074-8.

Т.Ю. Громыко

Тел.: +79112622775

E-mail: tugromyko@mail.ru

Т.Ю. Громыко, С.А. Сайганов. Ремоделирование левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при различных методах восстановления синусового ритма // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 51-59.

REMODELLING OF THE LEFT ATRIAL AT THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN VARIOUS METHODS OF SINUS RHYTHM RECOVERY*T.Y. Gromyko, S.A. Sayganov*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To compare features of straight and return remodeling of the left atrial (LA) at patients with atrial fibrillation (AF) at various options of sinus rhythm (SR) restoration depending of a choice of the cardioversion. Material and methods. We examined 153 patients with the nonvalvular AF lasting from 24 hours to 6 months. All patients were divided in 3 groups. In group 1 (49 patients) SR was restored medically, in the group 2 (57 patients) SR was restored by means of electrical cardioversion (EC), in the group 3 (47 patients) underwent radio-frequency isolation of pulmonary veins (RFI PV). Echocardiography was performed to all patients at the time of AF, and also on 1, 3, 5, 15 days and in 6 months after recovery of SR with an assessment systolic and the diastolic function of left ventricle (LV), thickness of walls of a myocardium, the front and back size of the LA, volume of LA, and also design parameter of LA pressure (E/E') by Tissue Doppler visualization.

Results. Index LA (ILA) authentically decreased at the patients, who are exposed to RFI PV, at preservation of SR compared with recurrence of AF for 6 months ($p<0,05$). In group of medical therapy index of volume LA (IVLA) initially it was authentically lower at patients with resistant SR for 6 months, compared with recurrence of AF ($p<0,05$). And also IVLA authentically decreased in group RFI PV without paroxysms of AF for 6 months ($p<0,001$). At the medical cardioversion LA pressure (E/E') authentically decreased by 2 weeks ($p<0,05$) without paroxysms of AF and significantly didn't change by 6 months. While in the presence of paroxysms of AF for 6 months only the tendency to decrease of this parameter was noted. And in group of RFI PV reliable dynamics of pressure in LA was recorded at patients without paroxysms of AF by 2 weeks ($p<0,05$) and by 6 months ($p<0,05$). While in the presence of paroxysms of AF this parameter significantly didn't change by 6 months. In the group of EC reliable dynamics of the estimated parameters of LA remodeling isn't detected.

Conclusions. At patients with AF after cardioversion and without paroxysms of AF for 6 months LA sizes authentically decrease in group of medical therapy (IVLA, ($p<0,05$)) and at RFI PV (ILA, ($p<0,05$), IVLA ($p<0,001$)). LA pressure (E/E') could be considered as a reliable parameter of the return remodeling of LA after cardioversion and without paroxysms of AF for 6 months in cases of medical therapy ($p<0,05$) and RFI PV ($p<0,05$).

Keywords: atrial fibrillation, sinus rhythm, left atrial, index of left atrial, volume of left atrial, cardioversion.

Authors

T.Y. Gromyko

Tel.: +79112622775

E-mail: tugromyko@mail.ru

T.Y. Gromyko, S.A. Sayganov. Remodelling of the left atrial at the patients with atrial fibrillation in various methods of sinus rhythm recovery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 51-59.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ЭМБОЛИЙ КАК ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ (ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ)

М.В. Мельников, А.В. Сотников, С.А. Винничук, В.М. Мельников, Д.С. Коростелев
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования стала оценка значимости в танатогенезе потенциальных источников артериальных эмболий на основании патологоанатомических исследований умерших от различных причин.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 1324 протоколов вскрытий умерших в клинической больнице Петра Великого за последние 6 лет (2011-2016 гг.). Фиксировались пол и возраст умершего, локализация тромба, ряд прижизненных клинических и анамнестических данных, индивидуальные особенности танатогенеза.

Результаты. Прижизненно образовавшиеся пристеночные тромбы были выявлены при патологоанатомическом исследовании у, из них женщин 51,5%. У 41 умершего тромбы локализовались в аорте и были плотными пристеночными (1 группа), у 23 умерших тромбы найдены в камерах сердца (2 группа), чаще всего в ушке левого предсердия (УЛП). Признаки генерализованного атеросклероза присутствовали чаще в 1-й группе – 95,5% против 39,1% во 2-й ($p < 0,005$). Наиболее частой причиной смерти в обеих группах был острый инфаркт миокарда. У умерших 1-й группы он часто сочетался с острыми нарушениями кровообращения в других артериальных бассейнах. Для умерших 2-й группы более характерными были тромбоэмболические осложнения, в том числе фатальные.

Выводы. Потенциально опасными, с позиции вероятности развития тромбоэмболических осложнений, являлись внутрисердечные тромбы с преимущественной локализацией в УЛП. Пристеночные тромбы в аорте являлись маркером генерализованного атеросклероза и предопределяли высокую вероятность развития осложнений, в основе которых лежали нарушения кровообращения в различных сосудистых бассейнах.

Ключевые слова: эмболии артерий, тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий, внутрисердечные тромбы, атеросклероз аорты, генерализованный атеросклероз, причины смерти.

Введение

Эмбологенная артериальная непроходимость (ЭАН) продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. Актуальность подчеркивается ее широким распространением и тяжестью последствий для больных, вплоть до фатальных. Только в нашей стране в год выполняется более 9000 операций по поводу острых окклюзий аорты и магистральных артерий конечностей, при этом летальность составляет 11%, а число ампутаций конечностей – 6,8% [1]. В зарубежной литературе приводятся еще более высокие показатели летальности, достигающие 18% [2, 3]. При рассмотрении же ЭАН в более широком аспекте с учетом эмболий в церебральные или висцеральные артерии, где последствия еще более трагичные [4], актуальность представленной проблемы возрастает многократно.

Ключевым моментом в патогенезе ЭАН является образование тромба в полости сердца и/или пристеночного – в аорте, реже в крупной артерии. Последующая фрагментация тромба, его

миграция током крови приводит к острой окклюзии артерии, нарушению кровообращения в органах и тканях, развитию их ишемии, вплоть до необратимой. Выявление потенциальных источников тромбоэмболических осложнений в артериальной системе, в том числе и по данным аутопсии, крайне важно для проведения патогенетически обоснованного лечения и предупреждения системной ЭАН.

Цель исследования: на основании анализа данных патологоанатомического исследования умерших оценить значимость в танатогенезе потенциальных источников артериальных эмболий.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 1324 протоколов вскрытий умерших от различных причин в клинической больнице Петра Великого за последние 6 лет (2011-2016 гг.). Критерием включения в исследование было обнаружение при аутопсии тромба в различных отделах сердца и/или аорты. Фиксировались пол и возраст умершего, локализация тромба, ряд прижизненных клиниче-

ских и анамнестических данных (заболевание сердечно-сосудистой системы и его осложнения, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний и т.п.), индивидуальные особенности танатогенеза.

Статистический анализ проводился при помощи пакета компьютерных программ SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Описательная статистика включала количество наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и доли, представленные в процентах. Различия между количественными вариантами оценивали с помощью теста Манна-Уитни и критерия Стьюдента. Различия между качественными вариантами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистически достоверным считали значение $p < 0,05$.

Результаты. Прижизненно образованные тромбы в камерах сердца и/или пристеночные тромбы в аорте были выявлены при патологоанатомическом исследовании у 64 умерших (4,8%). Средний возраст умерших составил $73,9 \pm 2,7$ г. Лица женского пола составили половину наблюдений (51,5%). По материалам медицинской документации фибрилляция предсердий имела при жизни у 30 (46,9%) больных, сахарным диабетом страдали – 19 (29,7%). У 11 (17,2%) пациентов в анамнезе имелись сведения о реконструкции сосуда или ампутации конечности, выполненной в связи с хроническим нарушением артериального кровообращения, в 5 (7,8%) наблюдениях производилась эмболэктомия из периферических артерий. Исходя из данных истории болезни и аутопсии, признаки генерализованного атеросклероза присутствовали в 48 (75%) случаях. Хронические постинфарктные очаги в головном мозге, свидетельствующие о перенесенном остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), отмечены в 27 (42,2%) наблюдениях.

В зависимости от локализации тромботических масс, выявленных при аутопсии, сформированы две группы. В 1-ю группу включено 41 (64%) наблюдение с пристеночным тромбозом аорты. Это были «старые» организованные тромбы, фиксированные на атеросклеротической бляшке 4 и 5 стадий в различных отделах аорты, чаще – в инфраренальном. 2-ю группу составили 23 (36%) наблюдения с внутрисердечной локализацией тромбов. У 13 из них был выявлен тромб в ушке левого предсердия, у восьми – в полости левого желудочка сердца при постинфарктных рубцовых изменениях в миокарде, в одном случае – на протезе аорталь-

ного клапана. Кроме того, в еще одном наблюдении тромб на протезе аортального клапана сочетался с тромбозом ушка левого предсердия. Особенности тромбов при внутрисердечной локализации в большинстве наблюдений были отсутствие их надежной фиксации к структурам сердца и неоднородность строения (степени организации), что предопределяло их склонность к фрагментации. Полученные при сравнении групп данные представлены в табл. 1. По основным демографическим характеристикам группы статистически достоверно не отличались друг от друга. Во 2-й группе умерших по данным медицинской документации в 4 раза чаще (86,2%), чем в 1-й (26,8%), встречались сведения о фибрилляции предсердий ($p < 0,001$) и в 8 раз чаще о периферических эмболиях (17,4% против 2,4%, $p < 0,05$). У них же чаще в анамнезе имелись сведения о перенесенном остром инфаркте миокарда (ОИМ), и определялись более выраженные изменения в миокарде левого желудочка, свидетельствующие о его гипертрофии ($p < 0,05$). Напротив, признаки генерализованного атеросклероза с поражением нескольких сосудистых бассейнов чаще выявлялись у умерших 1-й группы – 95,5% против 39,1% во 2-й ($p < 0,005$). Оперативные вмешательства по поводу нарушений периферического кровообращения ранее производились только в 1-й группе больных – 28,6% ($p < 0,05$). Интересным фактом стала примерно равная частота выявленных хронических постинфарктных очагов в головном мозге, несмотря на наличие или отсутствие внутрисердечного тромба, соответственно 43,9% в 1-й группе против 39,1% во 2-й ($p > 0,05$). При этом очевидно, что причины хронических постинфарктных очагов в головном мозге различны и могут быть связаны как с хроническим атеросклеротическим поражением аорты, церебральных или церебральных артерий, так и носить кардиоэмболический характер.

Состояния, сыгравшие ведущую роль в танатогенезе больных изучаемых групп, представлены в табл. 2. Следует обратить внимание, что в 54 (84,4%) наблюдениях непосредственная причина смерти больных была напрямую связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и этот показатель не имел достоверных отличий в изучаемых группах. В танатогенезе половины больных обеих групп решающую роль сыграл острый инфаркт миокарда. Но если во 2-й группе умерших он был основным и единственным фатальным состоянием, то в 1-й группе ОИМ часто сочетался с острыми сосудистыми нарушениями

**Сравнительная характеристика изучаемых групп умерших
в зависимости от локализации артериального тромба**

Характеристики	Группа		Уровень P
	Первая (n=41)	Вторая (n=23)	
Демографические:			
Возраст (лет), M (\pm)	73,5 \pm 2,8	74,5 \pm 3,5	0,33
Женский пол, n (%)	20 (48,8)	13 (56,5)	0,55
Из данных анамнеза:			
Гипертоническая болезнь, n (%)	37 (90,2)	23 (100)	0,12
ОИМ в анамнезе, n (%)	14 (34,1)	14 (60,9)	<0,05*
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (26,8)	19 (82,6)	<0,001*
Сахарный диабет, n (%)	14 (34,1)	5 (21,7)	0,29
Эмболектотомия из периферических артерий, n (%)	1 (2,4)	4 (17,4)	0,03*
Ампутация конечности и/или сосудистая реконструкция, n (%)	11 (28,6)	-	<0,01*
По данным аутопсии:			
Стенозы коронарных артерий, n (%)	37 (90,2)	21 (91,3)	0,88
Генерализованный атеросклероз, n (%)	39 (95,5)	9 (39,1)	<0,005*
Хронические постинфарктные очаги в головном мозге, n (%)	18 (43,9)	9 (39,1)	0,71
Масса сердца (г), M (\pm)	457,3 \pm 27,1	488,3 \pm 50,5	0,15
Толщина передней стенки левого желудочка (мм), M (\pm)	16,6 \pm 0,9	18,3 \pm 1,5	<0,05*

Примечание: M – среднее значение; n – абсолютное значение; \pm – доверительный интервал при p=95%; * – статистически достоверно значимое отличие.

Непосредственные причины смерти больных

Причина смерти	Группа		Уровень P
	Первая (n=41)	Вторая (n=23)	
ОССН при ОИМ, n (%)	17 (41,5)	11 (47,8)	0,62
ОССН при ОИМ и ОНМК, n (%)	4 (9,7)	-	0,12
ОССН на фоне ОИМ и мезентериального тромбоза, n (%)	2 (4,9)	-	0,28
ОНМК, n (%)	2 (4,9)	5 (21,7)	<0,05*
ОССН на фоне эндогенной интоксикации вследствие мезентериального тромбоза, n (%)	3 (7,3)	-	0,18
ОССН на фоне эндогенной интоксикации вследствие гангрены конечностей, n (%)	2 (4,9)	-	0,28
Разрыв аневризмы аорты, n (%)	2 (4,9)	-	0,28
Прогрессирующая хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, n (%)	1 (2,4)	2 (8,7)	0,26
ОССН при тромбоэмболии легочной артерии, n (%)	1 (2,4)	2 (8,7)	0,26
Прочее, n (%)	7 (17)	3 (13,1)	0,67

Примечание: n – абсолютное значение; * – статистически достоверно значимое отличие; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в других бассейнах. Так, у 6 больных 1-й группы причиной смерти стало сочетание нарушений коронарного и церебрального или висцерального кровообращения. В 1-й группе умерших сердечно-сосудистые катастрофы чаще были обусловлены патологией абдоминальной аорты и ее ветвей: тромбоз мезентериальных артерий (3 наблюдения), гангрена нижних конечностей и разрыв аневризмы (по 2). Во 2-й группе подобных наблюдений не было ($p < 0,05$).

В графе «Прочие» представлены 10 наблюдений, у которых в танатогенезе основную роль сыграли причины, не связанные с патологией системы кровообращения: полиорганная недостаточность на фоне эндогенной интоксикации вследствие сепсиса (3 наблюдения), перитонита (2), панкреонекроза (2); хронической почечной недостаточности (1), а еще в 2 случаях тяжелая кровопотеря, обусловленная онкологическим процессом.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что прижизненно образовавшиеся тромбы в левой половине большого круга кровообращения встречаются практически в каждом двадцатом наблюдении. Наиболее часто (в 64%) тромбы выявлялись в аорте с преимущественной локализацией в ее абдоминальном отделе. Они носили пристеночный характер, являлись следствием атеросклероза аорты и были достаточно прочно фиксированы на поверхности атеросклеротических бляшек 4 и 5 стадии. Эта локализация тромбов редко приводила к развитию периферических артериальных эмболий. Только у 1 умершего из этой группы имелись прижизненные указания на перенесенную в прошлом эмболэктомию из плечевой артерии, при этом в анамнезе отмечена постоянная форма фибрилляции предсердий, что, вероятно, стало основной причиной указанного осложнения. Тромбы, локализованные в аорте, явились маркером генерализованного атеросклеротического процесса, что было подтверждено данными аутопсии. В анамнезе этой группы больных имелись сведения, позволяющие судить об исходной мультифокальности атеросклеротического процесса. Большинство из них страдали недостаточностью коронарного кровоснабжения, цереброваскулярной недостаточностью, а 28,6% пациентов перенесли оперативные вмешательства в связи с хроническим нарушением периферического кровообращения. Основной причиной смерти 17 (41,5%) больных этой группы явился ОИМ. Еще в 6 (14,6%) наблюдениях ОИМ сочетался с острым нарушением кровообращения в других артериальных бассейнах

(церебральном, мезентериальном). Только в этой группе умерших решающую роль в танатогенезе сыграли такие состояния, как прогрессирующая эндогенная интоксикация вследствие гангрены кишки (3 наблюдения) или нижних конечностей (2); острая кровопотеря при разрыве аневризмы аорты (2).

Что же касается причин развития ОНМК по ишемическому типу, он может быть как кардиоэмболического, так и атероэмболического генеза. В исследованиях других авторов неоднократно было показано, что атеросклеротические бляшки в аорте и экстракраниальных отделах сонных артерий с пристеночным тромбозом могут быть причиной эмболий в сосуды головного мозга [5, 6]. Материальным субстратом таких эмболий становятся тромбы (тромбоэмболы) или фрагменты атеросклеротических бляшек (атероэмболы) [7]. В нашем исследовании косвенным подтверждением эмбологенной опасности пристеночных тромбов аорты и/или экстракраниальных отделов ветвей дуги аорты для сосудов головного мозга послужил тот факт, что частота хронических постинфарктных очагов в головном мозге в изучаемых группах умерших была относительно одинаковой – порядка 40%.

Внутрисердечная локализация тромба была выявлена в 23 наблюдениях, наиболее часто (13 наблюдений) – в ушке левого предсердия, у лиц, страдавших фибрилляцией предсердий. В 8 наблюдениях тромб определялся в полости левого желудочка на фоне рубцовых постинфарктных изменений в миокарде, причем у пятерых из них отмечалась еще и фибрилляция предсердий. Механический протез аортального клапана явился причиной образования внутрисердечного тромба в 2 наблюдениях, причем у одного из них была фибрилляция предсердий, и у него же выявлена вторая локализация тромба – ушко левого предсердия. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными литературы: источником тромбоэмболий у более чем у 90% больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии является ушко левого предсердия [8]. Морфофункциональные изменения в сердце, возникающие при фибрилляции предсердий, во многом объясняют высокую частоту тромбоэмболических осложнений [9]. Существует еще целый ряд причин, которые могут привести к внутрисердечному тромбообразованию: дилатация полостей сердца, патология клапанов, инфекционно-воспалительный процесс, опухоли, инородные тела и др. [10]. Однако в нашем исследовании подобных изменений не отмечено.

Неадекватность фиксации внутрисердечного тромба, подвижность структур сердца, различная степень зрелости тромба обуславливают высокий риск его фрагментации и развития ЭАН. В подтверждение этого говорит тот факт, что большинство эмболических в анамнезе было выполнено у пациентов с хроническим тромбозом ушка левого предсердия, а среди основной причины смерти у 5 пациентов – обширное по объему ОНМК, вероятно кардиоэмболического характера.

Анализируя полученные результаты, следует отметить существенные изменения в структуре эмбологенных заболеваний и преимущественной локализации внутрисердечных тромбов, произошедшие в последние 30-50 лет. В аналогичном исследовании, проведенном на клиническом материале 70-80 годов XX века [11], было показано, что более половины случаев ЭАН возникали на фоне ревматического поражения клапанного аппарата сердца с хроническим тромбозом структур левого предсердия и/или вегетациях на клапанах. Вторая по значимости причина была связана с ОИМ и его последствиями с преимущественной локализацией тромбов в левом желудочке. «Диффузный кардиосклероз» с нарушением ритма сердца, под которым, вероятно, подразумевались различные формы фибрилляции предсердий, как источник эмболий в те годы был только на 3-м месте.

Достижения медицинской науки последних десятилетий позволили решить многие вопросы, связанные с лечением больных с ревматическими пороками сердца. Кардинально изменились тактика и улучшились методы лечения больных с ОИМ. Это не могло не сказаться на структуре эмбологенных заболеваний, наблюдаемой в настоящее время. Наиболее часто ЭАН стала встречаться при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, а основным источником тромбоэмболий большого круга кровообращения стало ушко левого предсердия. Об этом свидетельствуют не только данные настоящего исследования, но и клинический опыт нашего отделения сердечно-сосудистой хирургии, насчитывающий более 3000 наблюдений ЭАН: у 80% из них отмечена фибрилляция предсердий [12].

Результаты проведенного исследования позволяют наметить некоторые пути улучшения результатов лечения и увеличения продолжительности жизни пациентов с тромбами в камерах сердца и/или пристеночным тромбозом аорты. Прижизненная диагностика этих тромбов возможна, прежде всего, за счет современных ультразвуковых методов исследования, досто-

верность которых превышает 85% [10, 13]. Однако на первом месте по причине смерти у этих больных стоит острое нарушение коронарного кровоснабжения. Очевидно, что при наличии признаков генерализованного атеросклероза с поражением различных сосудистых бассейнов, необходимо придерживаться активной тактики в диагностике и коррекции гемодинамически значимых поражений в первую очередь коронарного русла. Больным с фибрилляцией предсердий, учитывая высокую частоту тромбоэмболических осложнений, включая фатальное ОНМК, необходима антитромботическая терапия [3, 14]. С учетом того, что ушко левого предсердия является основным источником ЭАН, перспективным направлением выглядит его эндоваскулярное или хирургическое удаление [8]. Эффект от этого в свете отдаленных результатов еще предстоит оценить.

Выводы

1. Прижизненно образовавшиеся внутрисосудистые или внутрисердечные тромбы выявляются у 4,8% умерших от различных причин.
2. Потенциально опасными, с позиции вероятности развития тромбоэмболических осложнений, являются внутрисердечные тромбы с преимущественной локализацией в ушке левого предсердия.
3. Пристеночные тромбы в аорте являются маркером генерализованного атеросклероза и предопределяют высокую вероятность развития осложнений, в основе которых лежат нарушения кровообращения в различных сосудистых бассейнах.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208 с.
2. Kempe K., Starr B., Stafford J. M. et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia // J. Vasc. Surg. – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 702-707.
3. Geller B.J., Giughiano R.P., Braunwald E. et al. Systemic, noncerebral, arterial embolism in 21,105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: results from the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction study 48 trial // Am. Heart. J. – 2015. – Vol. 170. – № 4. – P. 669-674.
4. Wasilewska M., Gork-Bierska I. Thromboembolism associated with atrial fibrillation as a cause

of limb and organ ischemia // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 22. – № 6. – P. 865-873.

5. *Kronzon I., Tunick P.A.* Aortic atherosclerotic disease and stroke // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – № 1. – P. 63-75.

6. *Meissner I., Khandheria B.K., Sheps S.G. et al.* Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – № 5. – P. 1018-1024.

7. *Saric M., Kronzon I.* Aortic atherosclerosis and embolic events // *Current Cardiology Reports* – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 342-349

8. *Якубов А.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н. с соавт.* Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 108-118.

9. *Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д.* Изменения в сердце при фибрилляции предсердий. Часть 1. Кардиопатия при фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы // *Анналы аритмологии.* – 2016. – Т. 13. – № 3 – С. 138-147.

10. *Gossage J.A., Ali T., Chambers J. et al.* Peripheral arterial embolism: prevalence, outcome, and the role of echocardiography in management // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2006. – Vol. 40. – № 4. – P. 280-286.

11. *Савельев В.С., Затевахин И.И., Степанов Н.В.* Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей. – М., Медицина. – 1987 – 301 с.

12. *Мельников М.В., Барсуков А.Е., Апресян А.Ю. с соавт.* Эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей: уроки прошлого и современные тенденции в решении проблемы // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 153-156.

13. *Tofigh A.M., Karvandi M., Coscas R.* Current incidence of peripheral arterial embolism and role of echocardiography // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – Vol. 16. – № 6. – P. 439-443.

14. *Dogliotti A., Paolasso E., Giugliano R.P.* Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients // *Heart.* – 2013. – Vol. 100. – № 5. – P. 396-405.

А.В. Сотников

Тел.: +7931-305-04-33

E-mail: Artem.Sotnikov@szgmu.ru

М.В. Мельников, А.В. Сотников, С.А. Винничук, В.М. Мельников, Д.С. Коростелев. Потенциальные источники артериальных эмболий как предикторы сердечно-сосудистых катастроф (по данным аутопсий) // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 60-66.

POTENTIAL ROLE OF INTRAVITAL ARTERIAL EMBOLIC THROMBI
ON CARDIO-VASCULAR CATASTROPHIC EVENTS ACCORDING
TO POSTMORTEM INVESTIGATIONS

M.V. Melnikov, A.V. Sotnikov, S.A. Vinnichuk, V.M. Melnikov, D.S. Korostelev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Aim. The purpose of our study was to value the role of potential arterial emboli sources in death cause according to postmortem data collected in deceased from all causes in a multifield hospital.

Material and methods. We performed retrospective analysis of 1324 postmortem records of died patients for the past 6 years (2011-2016). We registered patients' age and sex, thrombus site, definite intravital clinical and anamnestic data, individual features of tanathogenesis.

Results. Intravital thrombus formation was found in 64 of died patients (4,8%), mean age $73,9 \pm 2,7$ years, women 51,5%. In 41 patients (1 group) there were firm wall thrombi in aorta, in 23 patients thrombi were found in heart cameras (2 group), mostly in left atrial appendage (LAA). Generalized atherosclerosis presented more often in 1 group – 95,5% vs 39,1 in 2 group ($p < 0,005$). The most common cause of death in both groups was acute myocardial infarction. In 1 group infarction was often in combination with acute blood supply disturbances in various arterial regions. For deceased of 2 group thromboembolic fatal events were more typical.

Conclusion. It was found that the most dangerous thrombi regarding thromboembolic events were intracardiac ones, mainly in LAA. Aortic wall thrombi have become the marker of generalized atherosclerosis. The last ones predetermined high probability of ischemic complications in multivessel areas.

Key words: arterial embolism, arterial thromboembolic events, atrial fibrillation, intracardiac thrombi, aortic atherosclerosis, generalized atherosclerosis, causes of death.

Authors

A.V. Sotnikov

Tel.: +7931-305-04-33

E-mail: Artem.Sotnikov@szgmu.ru

M.V. Melnikov, A.V. Sotnikov, S.A. Vinnichuk, V.M. Melnikov, D.S. Korostelev. Potential role of intravital arterial embolic thrombi on cardio-vascular catastrophic events according to postmortem investigations // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 60-66.

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С СУБ- И ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Л.З. Гурицкая, Н.Ю. Коханенко, А.Л. Луговой, Е.А. Морозов, С.А. Данилов, А.Л. Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

В работе описаны показания к выбору методов диагностики и хирургического лечения острого холецистита у больных с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. Освещены возможности методов диагностики, их специфичность и чувствительность. Дана характеристика таким исследованиям как ультразвуковое, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, компьютерная томография, эхокардиография, электрокардиография, диагностическая лапароскопия. Показана роль в выборе метода лечения специфических биохимических маркеров некроза миокарда: креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции, сердечного тропонина-I. Описаны возможные изменения на электрокардиограмме у больных острым холециститом и причины их возникновения.

Ключевые слова: острый холецистит, острый инфаркт миокарда, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эхокардиография, электрокардиография.

Введение

Лечение больных острым холециститом (ОХ) с сопутствующей суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией – серьезная проблема общехирургических стационаров, она обусловлена высокой частотой данного заболевания, а также развитием взаимного отягощения патологий [1, 2]. Тяжелые соматические заболевания являются частыми особенно у пациентов старших возрастных групп, находящихся на лечении в хирургических отделениях: стенокардия, нестабильная и стабильная высокие функциональные классы, встречается до 12-17% пациентов, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – у 20-25%. Гипертоническая болезнь (ГБ) у 35-40%, идиопатические кардиомиопатии – у 1,5-2%; нарушения ритма и проводимости сердца – у 16-20%; острый инфаркт миокарда (ОИМ) – до 5%; аневризма аорты – у 1,5-3%; состояние после тромбоэмболии легочной артерий (ТЭЛА) – у 1,7-5% [1, 3, 4, 5]. Хирургическое лечение таких больных – сложная проблема, а уровень послеоперационной летальности может достигать 15% [5, 2]. Необходимо отметить, что послеоперационные осложнения у больных ОХ с сопутствующей суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией встречаются в 10-12 раз чаще, чем у пациентов с компенсированными возможностями. С другой стороны, гипердиагностика сердечно-сосудистой патологии ведет к излишним экономическим затратам и необоснованному отказу от оперативного лечения, что может

закончиться тяжелыми осложнениями и даже летальным исходом [4, 5]. Наиболее актуальна проблема взаимного отягощения острого холецистита и тяжелых проявлений ишемической болезни сердца, поскольку удельный вес последней среди всей сопутствующей патологии у таких пациентов достигает 60%. Большинство исследователей отмечают появление клинически значимой сердечной недостаточности при гнойных осложнениях острого холецистита, что особенно прослеживается у больных с деструктивными формами этого заболевания. Развитие синдрома малого выброса усугубляет регионарные расстройства гемодинамики, в том числе и перфузию системы пузырной артерии, что является еще одной составляющей синдрома взаимного отягощения [4, 5, 6, 7]. При планировании оперативного вмешательства по поводу желчнокаменной болезни, большое значение имеет адекватная оценка риска предстоящего вмешательства [8, 10, 11].

Таким образом, понимание особенностей диагностики и лечения ОХ у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией крайне важно для выбора метода хирургического вмешательства.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения острого деструктивного холецистита у больных с суб- и декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой системы путем разработки дифференцированной лечебной тактики.

Материалы и методы исследования. Основу работы составили результаты изучения и исследования 180 больных ОХ с суб- и деком-

пенсированной сердечно-сосудистой патологией, находившихся на лечении в клинике с 2013 по 2017 гг. Возраст больных колебался от 50 до 88 лет. Диагноз ОХ и сопутствующих заболеваний был подтвержден данными лабораторных исследований, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, лапароскопического вмешательства. В исследуемой группе преобладали пациенты женского пола (n=80 (72,7%)). Средний возраст больных составил 68,9±14,8 лет. Объем обследования в стационаре был следующим: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический (общий и связанный билирубин, тропонин-I, креатинфосфокиназа (КФК) и ее МВ-фракция), ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), Эхо-КГ, осмотр кардиолога. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли всем больным. Для этого использовали стационарный ультразвуковой сканер General Electric Logiq PS с конвексными датчиками 5 и 7,5 МГц. Оценивали состояние внутрипеченочных желчных протоков, ширину внепеченочных протоков, размеры желчного пузыря, его эхогенность, структуру, контуры, толщину стенки, ее расслоение, наличие конкрементов, жидкости вокруг желчного пузыря и в брюшной полости. Для выполнения лапароскопической диагностики использовали лапароскопическую стойку и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия). С точки зрения ряда авторов, она показана при неясности диагноза в связи с неубедительной клиникой острого холецистита и невозможностью установить причину острого живота другими (неинвазивными) диагностическими методами, но ограничения применения диагностической лапароскопии у этой категории больных связаны с тем, что для этого исследования необходим эндотрахеальный наркоз (ЭТН), и пневмоперитонеум, что нередко им противопоказано [11, 6]. МРХПГ применяли для исключения холедохолитиаза и выполняли на томографе Signa Infinity 1,0 T производства фирмы General Electric и Siemens Avanto 1.5 T с использованием различных импульсных последовательностей. Для визуализации желчных протоков применяли программу реконструкции желчных протоков (MRCP). Таких пациентов было 6 (5,4%). Метод неинвазивный и информативный (до 98%) [9, 10]. Среди исследуемых

больных наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией были следующие проявления ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения III или IV функционального класса (CCS)* – у 25 (13,9%), постинфарктный кардиосклероз – у 35 (19,4%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV ф. к., (NYHA)* – у 14 (7,8%), в том числе у 10 имелись выраженные отеки нижних конечностей и у 4 больных – асцит. ГБ II (функциональные изменения органов – мишеней) и III стадий (повреждения органов – мишеней) – 60 больных (33,3%), при этом артериальная гипертензия (АГ) III степени (систолическое артериальное давление (АД) > 180 мм рт. ст., или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.) из них определялась у 35 пациентов. Легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт. ст.) имела место у 10 больных (5,5%). Различные нарушения ритма и проводимости сердца отмечены у 32 пациентов (17,8%). По данным Эхо-КГ у 4 пациентов (3,3%) выявлена дилатационная кардиомиопатия (фракция выброса левого желудочка < 40%). Для оценки степени риска операции была использована шкала физического состояния, предложенная L. Fleisher и K. Eagle, 1996 г (табл. 1).

***CCS** – классификация стабильной стенокардии напряжения предложенная Канадской Ассоциацией Кардиологов.

***NYHA** – классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов.

Оценка тяжести состояния пациентов по физиологической шкале проводилась перед оперативным вмешательством по следующим параметрам:

1. Возраст пациента;
2. Артериальное давление;
3. Оценка сердечно-сосудистой системы;
4. Частота пульса;
5. Оценка дыхательной системы;
6. Водно-электролитный баланс;
7. Уровень гемоглобина;
8. Количество лейкоцитов;
9. Данные ЭХО-КГ и ЭКГ – обследования.

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛСХЭ) выполнена у 90 пациентов (50%). Диссекцию тканей осуществляли монополярной коагуляцией или гармоническим скальпелем «Harmonic Ethicon Endo-Surgery». Холецистэктомия из традиционного лапаротомного доступа выполнена у 20 (11,1%) больных. Это связано с различными осложнениями ОХ и желчнокамен-

Таблица 1
Шкала оценки риска периоперационных
сердечно-сосудистых осложнений

Риск	Признак
Высокий	Давность ОИМ меньше месяца; Нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III-IV функционального класса; Декомпенсированная сердечно- сосудистая недостаточность; Атриовентрикулярная блокада (АВ) блокада 2 и 3 степени; Гемодинамические значимые желудочковые аритмии; Наджелудочковые тахикардии; Тяжелый порок сердца.
Средний	Стенокардия напряжения I-II функционального класса; Инфаркт миокарда в анамнезе; Компенсированная сердечно- сосудистая недостаточность; Сахарный диабет II типа (инсулинозависимый).
Низкий	Пациенты старше 70 лет; Данные ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, изменение сегмента ST и зубца T; Несинусовый ритм; Инсульт в анамнезе; АГ III степени; ГБ III стадии.

ной болезни (перивезикальный абсцесс в 5 случаях, холедохолитиаз у 6 пациентов и др.), а также с конверсиями доступа при лапароскопии у 9 больных. У пациентов этой группы в анамнезе были выявлены отказы от плановой холецистэктомии в более ранние сроки. Лапаротомные вмешательства осуществляли с применением стандартных хирургических инструментов. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа произведена у 70 пациентов (38,9%). Это вмешательство выполняли тем пациентам, которым создание пневмоперитонеума было противопоказано в связи с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Холецистэктомию выполняли с помощью рано-

расширительного кольца Прудкова и специально-го набора инструментов «Мини-Ассистент».

Результаты и их обсуждение. Установлено, что средние сроки от начала заболевания до госпитализации составили $40,2 \pm 30,3$ часов. В первые сутки с момента заболевания за медицинской помощью обратилось 120 пациентов (66,7%), на 2-3 сутки – 35 (19,4%), а в сроки свыше 72 часов – 25 (13,9%). Средние сроки пребывания в стационаре составили $12,1 \pm 7$ койко-дней. По клинко-лабораторным и инструментальным данным у всех 180 пациентов был диагностирован ОХ. В общем анализе крови у всех пациентов отмечался высокий лейкоцитоз в пределах от $12 \times 10^9/\text{л}$ до $16 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Ускорение скорости оседания лейкоцитов (СОЭ) наблюдали у 10 больных (5,5%), свыше 20 мм/ч. При биохимическом исследовании крови средние показатели общего билирубина составили $35 \pm 10,2$ мкмоль/л. Его уровень в пределах нормы был у 100 пациентов (55,5%), увеличение до 50 мкмоль/л выявлено у 12 больных (6,7%), а свыше 100 мкмоль/л – у 8 (4,4%). В биохимическом анализе крови у 40 пациентов (22,2%) обнаружено повышение уровня КФК от 250 до 400 МЕ/л (норма 25-90 МЕ/л) и КФК-МВ фракции от 80 до 120 МЕ/л (норма 0-12 МЕ/л). У 10 пациентов (5,5%) выявлено повышение уровня тропонина I до 0,068 нг/мл (норма 0,03 нг/мл).

Всем исследуемым пациентам, учитывая сопутствующую сердечно-сосудистую патологию выполняли ЭКГ и Эхо-КГ. По данным электрокардиографии у 47 больных (26,1%) выявлялись следующие изменения: фибриляция предсердий, АВ блокада 1-й степени на фоне синусового ритма, нарушения внутрижелудочкового проведения, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), инверсия зубцов T в отведениях V2-V3. У 55 больных (30,5%) – признаки постинфарктного кардиосклероза (патологические зубцы Q). При ЭХО-КГ была выявлены признаки дилатационной кардиомиопатии: у 10 пациентов (5,5%) отмечалась дилатация левых камер сердца; у 37 (20,5%) – снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 40\%$ (норма $> 55\%$) на фоне диффузного поражения миокарда правого и левого желудочков. Также при Эхо-КГ исследовании выявлялись такие значимые изменения как рубцовые изменения ЛЖ вследствие ПИКС, митральная недостаточность (МН) 2-й и 3-й степени, трикуспидальная недостаточность (ТН), как признак ЛГ – у 10 (5,5%); признаки значимого митрального и аор-

тального стеноза склеродегенеративного генеза выявлены у 21 (11,7%).

У этой категории больных возникают соответствующие патофизиологические изменения, что в последующем может приводить к частому развитию послеоперационных осложнений. На это влияет и множество других факторов: длительность заболевания, расстройства водно-электролитного, белкового баланса, сопутствующие заболевания, тяжесть операционной травмы, степень кровопотери и др [4, 5, 7, 8]. Все это требует тщательного анализа при прогнозировании исхода хирургического вмешательства. Объем операции определялся общим состоянием больного, тяжестью сопутствующей патологии, состоянием желчных протоков и наличием механической желтухи. Сопоставив диагностические и лабораторно – инструментальные данные, результаты шкалы оценки тяжести состояния пациентов пришли к такому результату: 101 пациентом относились к высокому и среднему периоперационному риску сердечно – сосудистых осложнений, а у остальных 84 (46,7%) – низкий. Больным, которые относились к высокому и среднему риску была проведена соответствующая сердечно-сосудистая терапия сердечными гликозидами, диуретиками, гипотензивными средствами и антикоагулянтами. Выбор метода хирургического лечения также зависел от степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Диагностическая лапароскопия была выполнена у 6 пациентов (3,3%) в том числе с последующим конверсией доступа в 2 случаях. Основными причинами конверсии явились: наличие плотного инфильтрата в области шейки желчного пузыря у 2 больных (1,1%). Кровотечение из ложа желчного пузыря – у 1 пациента возникшее в ходе лапароскопической холецистэктомии. Пациентам с высоким и средним оперативным риском, выполнение лапароскопии было противопоказано, так как, при лапароскопической холецистэктомии, вводимый углекислый газ вызывает следующие кардиореспираторные расстройства, обусловленные применением карбоксиперитонеума: гипоксемию, гиперкапнию, дыхательный ацидоз, аритмии и циркуляторный коллапс. Внутривнутрибрюшное давление (ВВД) при этом обычно колеблется от 12 до 20 мм рт. ст. Несмотря на это, у этой категории пациентов ЛСХЭ выполняли с минимальным ВВД – 6-9 мм рт. ст., а визуализация улучшалась за счет введения дополнительного 5 троакара, который устанавливали в правом подреберье на 3-5 см ниже 3 троакара. Этот троакар исполь-

зовали для низведения печечно-двенадцатиперстной связки, что и улучшало доступ к операционной зоне. При ВВД 6-9 мм рт. ст., также не приходилось наклонять пациента в положение Фовлера (приоритетная справка на патент изобретения – № 2015152424 от 07.12.2015). Используемая методика ЛСХЭ позволяла резко снизить операционный риск возникновения гиперкапнии и острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК), отек легких, так как карбоксиперитонеум при этом оказывал минимальное токсическое действие на организм, что немаловажно у этой группы пациентов. Большинство авторов сходятся во мнении, что, чем выше давление, тем более выражены возникающие гемодинамические нарушения [8, 9, 12]. Однако, было установлено, что даже умеренные значения давления карбоксиперитонеума – 10-14 мм рт. ст. – могут приводить к возникновению серьезных выше перечисленных гемодинамических нарушений [7, 8]. Эти изменения более выражены у пациентов данной категории, а выполнение лапароскопической холецистэктомии у таких больных является сложной проблемой, так как, повышается операционный риск и летальность при этом высокая – до 15% [5, 2]. По мнению многих авторов, большая скорость наложения пневмоперитонеума (1 мм рт. ст. в секунду, т.е. внутривнутрибрюшное давление (ВВД) повышается до 14-15 мм рт. ст. – за 2-3 мин.), что приводит к серьезным нарушениям у данной категории пациентов [4, 6, 10, 12].

Максимальное число послеоперационных осложнений наблюдали в группе больных, оперированных из лапаротомного доступа – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 4 пациентов (2,2%), ранняя послеоперационная кишечная непроходимость – у 8 (4,4%), нижнедолевая пневмония и экссудативный плеврит – у 3 (1,7%), нагноение послеоперационной раны наблюдали у 7 (3,9%). После холецистэктомии из минилапаротомного доступа – серома послеоперационной раны наблюдалось у 10 пациентов (из 70 оперированных). После лапароскопической холецистэктомии – нагноение троакарной раны – в 4 случаях. Общая летальность в исследуемой группе составила 2,2%. Летальность наблюдали в группе больных у которых была выполнена холецистэктомия из традиционного доступа. Причиной летального исхода была ТЭЛА.

Выводы

1. ЛСХЭ с применением минимального ВВД – 6-9 мм рт. ст. – и улучшением визуализации опе-

рационного поля за счет дополнительного 5 троакара, является наиболее щадящим малоинвазивным методом лечения острого деструктивного холецистита у больных с низким и средним операционным риском.

2. При наличии противопоказаний для создания повышенного давления в брюшной полости и у больных с высоким операционным риском должна применяться холецистэктомия из минапаротомного доступа.

3. Лапаротомия в лечении ОХ у больных с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией должна быть вынужденным методом при развитии осложнений ОХ и желчнокаменной болезни (перивезикальный инфильтрат, абсцесс, перфорация желчного пузыря, механическая желтуха) и высоком риске повреждения желчевыводящих путей.

Литература

1. *Nemati M.H.* Triple coronary pathologies complicated by acute cholecystitis // *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Jul. 11 (1). – P. 125-126.

2. *Lee D.S., et al.* Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 2. – P. 616-623.

3. *Котин В.З.* Псевдокоронарный синдром у больных острым холециститом / В.З. Котин, А.П. Черемской, С.О. Кутепов // *Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* – 2010. – 166 (5). – С. 96-98.

4. *Лакомская А.В.* Специфика качества жизни больных с кардиопатологией старшей возрастной группы / Т.В. Маликова // *Науч. практич. журнал для врачей «Педиатр».* – СПб. – 2012. – Том III. – № 4. – С. 16-19.

5. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ в лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста / Н.И. Глушков, А.В. Гурина, М.Б. Кветный, Д.Х. Аминов // *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии.* – 2014. № 2. – С. 241-242.

6. *Панфилов Б.К.* Важность эхокардиографии в прогнозе исходов острого холецистита у больных пожилого возраста / Б.К. Панфилов, В.П. Малярчук, Н.В. Степанов, А.А. Шелепин // *Клин. хир. М.*; – 2012. – С. 11-13.

7. *Азбаров А.А.* Коррекция кардиореспираторных нарушений при лапароскопической холецистэктомии / А.А. Азбаров, С.А. Бутовский // *Жур. анест. и реаниматолог.* – 2010. – № 2. – С. 24-28.

7. *Бокиев Ф.Б.* Острый холецистит и лапароскопическая холецистэктомия у больных с метаболическим синдромом / Ф.Б. Бокиев, Н.У. Усманов, М.А. Курбанова // *Доклады АНРТ.* – 2011. – № 10. – Том 54. – С. 856-862.

8. *Коханенко Н.Ю.* Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией / А.Л. Луговой, С.А. Данилов, Ю.Н. Ширяев, Л.З. Гурцкая // *Науч.-практ. журн. для врач. «Педиатр».* – СПб. – 2015. – Том VI. – № 4. – С. 62-69.

9. *Баранов Г.А.* Пневмоперитонеум как фактор хирургической агрессии / Г.А. Багненко, С.Н. Кононенко, Б.В. Харламов // *Сб. тез. 11-й Моск. межд. конгр. эндоскоп. хирургии.* – М. – 2012. – С. 39-40.

10. *Morse B.C.* Management of acute cholecystitis in critically ill patients: contemporary role for cholecystostomy and subsequent cholecystectomy / Smith J.B., Lawdahi R.B., Roettger R.H. // *Am. Surg.* – 2010. – Jul. 76 (7). – P. 708-712.

11. *Алексеев А.М.* Сравнительная оценка методов хирургического лечения при остром холецистите / А.М. Алексеев, А.И. Баранов, В.В. Серебренников // *Сибирский мед. журн.* – 2012. – № 1. – Том 108. – С. 32-34.

12. *Liu Y.Y.* Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder disease in patients with severe cardiovascular disease / Yeh C.N., Lee H.L. // *World. J. Surg.* – 2011. – Aug. 33(8). – P. 720-726.

Л.З. Гурцкая

Тел: + 7 (951) 679-30-17

Email: gurtskaya.lekso87@mail.ru

Л.З. Гурцкая, Н.Ю. Коханенко, А.Л. Луговой, Е.А. Морозов, С.А. Данилов, А.Л. Иванов. Диагностика и хирургическое лечение острого деструктивного холецистита у больных с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 67-72.

**DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE
CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH SUB- AND DECOMPENSATED
CARDIOVASCULAR DISEASES**

L.Z. Gurtskaya, N.Y. Kokhanenko, A.L. Lugovoy, S.A. Danilov, A.L. Ivanov, E.A. Morozov

Sankt-Petersburg State Pediatric Medical University,
Gorodskaya Pokrovskaya bolnica, Saint-Petersburg, Russia

The work presents the indications for the choice of methods of diagnostic and surgical treatment of acute cholecystitis in patients with decompensated cardiovascular diseases. When covering the possibility of diagnostic methods, their specificity and sensitivity. Detailed characteristics of such instrumental techniques as ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography, magnetic tomography, echocardiography, electrocardiography, diagnostic laparoscopy has been given. The role of specific biochemical markers of myocardial necrosis has been showed: kretinfosfokinaza, cardiac troponin-I. Possible changes on the electrocardiogram in these patients with acute cholecystitis and reasons for their appearance have been described.

Keywords: acute cholecystitis, acute myocardial infarction, magnetic resonance cholangiopancreatography, echocardiography, electrocardiogram.

Authors

L.Z. Gurtskaya
Tel.: + 7 (951) 679-30-17
Email: gurtskaya.lekso87@mail.ru

L.Z. Gurtskaya, N.Y. Kokhanenko, A.L. Lugovoy, S.A. Danilov, A.L. Ivanov, E.A. Morozov. Diagnostic and surgical treatment of acute destructive cholecystitis in patients with sub- and decompensated cardiovascular diseases // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 67-72.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СВЯЗЬ ИХ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

В.А. Костенко¹, Е.А. Скородумова¹, Е.Г. Скородумова¹, А.В. Рысев¹, Н.А. Дымникова²

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

² ФГБУВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

В статье рассказывается об изучении качества жизни у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сравнение данных визуальной аналоговой шкалы и канзасского опросника, а также связи субъективных параметров с известными объективными факторами прогноза, в частности, уровнем маркеров воспалительного стресса. Поскольку не может быть «золотого стандарта» анкет, их валидность может быть оценена с учетом коэффициентов корреляции данных анкет с прогнозом. Для оценки параметров качества жизни был использован канзасский опросник. Каждый его пункт был оценен пациентами в 1 до 6 баллов. Прогностически неблагоприятными в анкете являлись оценки от 1 до 3. По результатам проведенного исследования показано, что показатели опросника по КЖ могут служить не только маркером оценки лечения пациента, но показателем среднесрочного витального прогноза. Отмечается корреляция этих показателей КЖ с объективными параметрами, отражающими функцию левого желудочка, коморбидный статус (прежде всего, состояние почек), а также признаки воспалительного стресса.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, качество жизни, канзасский опросник, визуальная шкала, прогноз, маркеры воспалительного стресса.

Введение

В настоящее время, благодаря современным лечебно-реабилитационным мероприятиям медицины, продолжительность жизни больных с явлениями сердечной недостаточности (СН) значительно увеличилась, и как следствие, возрос интерес к изучению параметров ее качества [1].

В клинической медицине понятие качества жизни (КЖ) с медицинской точки зрения появилось со статьи «Медицина и качество жизни» J. Ekkinton, опубликованной в 1966 г в *Annals of Internal Medicine*, посвященной клинической трансплантологии. В ней автор опирается на цитату Френсиса Бекона, согласно которой «задача медицины – настроить удивительную арфу человеческого тела и привести его к гармонии» и критикует медицину за «недюженное искусство в настройке организма» при наличии «проблем с гармонией» [8, 9]. В свете этого, автор определил понятие качество жизни как гармонию внутри человека и между человеком и миром, к которой стремятся пациент, врач и все общество». В дальнейшем термин «качество жизни» стал укореняться в мировой литературе. В настоящее время под ним понимается совокупность уровня состояния здоровья и благополучия пациента, основанная на его субъективном восприятии [10, 11].

Исследование влияния качества жизни базируется на анализе данных самостоятельной

оценки ограничений, обусловленной острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, а основным инструментом для получения данных, является опрос пациента с использованием стандартных опросников, в частности, канзасского, и визуальной аналоговой шкалы [7]. Поскольку не может быть «золотого стандарта» анкет, валидность опросников может быть оценена с учетом коэффициентов корреляции данных анкет с прогнозом. Среди специализированных опросников выделяют *Quality of life Questionnaire in Severe Heart Failure*, более известный как канзасский опросник пациентов с кардиомиопатией (КО) [5, 6]. Также приемлемой для оценки восприятия КЖ считается визуальная аналоговая шкала (ВАШ), представляющая прямую, начало которой соответствует минимальной оценке выраженности признака, а конец максимальной. Больному предлагается выставить на данном отрезке точку, соответствующую выраженности изучаемого признака [2, 4].

Целью данного исследования явилось сравнить показатели ОКЖ и ВАШ у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, а также связать их с продолжительностью жизни у этих пациентов и проверить, с какими известными факторами прогноза коррелируют субъективные показатели опросников КЖ.

Материалы и методы: в данном исследовании приняли участие 142 больных, находившиеся на лечении в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» 2015 году с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 7,8$ лет. Все они были выписаны после стабилизации состояния на амбулаторное лечение с рекомендациями, соответствующими Национальному стандарту ведения таких пациентов [Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.12.2006 № 839 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным сердечной недостаточностью»]. Продолжительность наблюдения за ними составила 2 года. Показатели КЖ оценивались с использованием КО при поступлении, при выписке и через полгода после госпитализации в баллах от 1 до 6: чем выше балл, тем лучше показатель. Для всей выборки была отслежена конечная точка – сердечно-сосудистая смерть пациента. Всех больных разделили на 2 группы: умершие в отдаленном периоде – выборка А, и выжившие – когорта Б. В первой группе 82 человека, во второй 60. Обе группы исходно сравнимы по полу и возрасту. Данные статистически обработаны с использованием Т критерия Стьюдента, отношения шансов и рисков, коэффициента парных корреляций. У этих же больных в ходе госпитализации трижды – при поступлении, на 4-е сутки и при выписке определялись уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП), С-реактивного белка (СРБ), креатинина, общего билирубина плазмы, СОЭ, коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW). При поступлении и выписке рассчитывали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) методом эхокардиографии по Simpson.

Результаты. Уровень ВАШ при поступлении в группе А составил $20,6 \pm 2,2$ б, при выписке увеличился до $51,7 \pm 7,8$ баллов, а через 6 месяцев снизился до $40,2 \pm 6,2$ баллов. В выборке Б уровень ВАШ при поступлении был – $21,8 \pm 2,4$ баллов ($p > 0,05$), при выписке поднялся до $62,3 \pm 9,1$ баллов ($p > 0,05$) и оставался неизменным $62,2 \pm 8,8$ баллов ($p < 0,05$) по сравнению с когортой А. Из показателей КО наиболее репрезентативными являлись: тест с ходьбой на 110 метров, подъем по лестнице на 1 пролет – будучи одинаковыми на всех этапах исследования, они составили 1, 2, 3 балла, соответственно в группе А – 75,8%, в выборке Б – 23,2% ($p < 0,05$). В группе Б наиболее часто встречались другие оценки – 1, 3, 4 балла – в 74,2% случаев и лишь у 20,3% в группе А ($p < 0,05$). «Работа в саду» повысилась с 1 балла до 6 при выписке и к полугоду не изменилась в обеих группах: А – 58,5% против В – 73,2% ($p < 0,05$), но частота встречаемости такой оценки была достоверно выше в когорте Б. При поступлении симптомы СН оценивались пациентами в 1 балл, при выписке – уровень поднялся до 5 баллов, а на постгоспитальном этапе вновь снизился до 2 баллов; в когорте А в 78,4% ответов, в выборке Б – у 10,1% ($p < 0,05$). Распространенная балльная оценка в когорте Б составила 2,54 баллов в динамике – 85,6% ответов против 6,3% в группе А, ($p < 0,05$). В выборке А в первый день госпитализации уровень одышки пациенты оценили в 1 балл, при выписке он поднялся до 4, а через полгода снизился до 3 баллов – у 65,2% ответов против 17,3% группы Б, ($p < 0,05$). В группе Б при выписке – до 5 баллов и через полгода остался неизменным – 72,1% ответов, что достоверно выше чем в когорте А – 12,6%, ($p < 0,05$). Уровни С-реактивного белка, СОЭ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели, отражающие воспалительный стресс

Маркер Группы	СРБ			СОЭ		
	При поступлении	На 4 день	При выписке	При поступлении	На 4 день	При выписке
Группа А	$47,2 \pm 6,05$ мг/л	$24,8 \pm 5,54$ мг/л	$26,7 \pm 6,4$ мг/л	$15,9 \pm 1,73$ мм/ч	$21,8 \pm 2,7$ мм/ч	$18,1 \pm 2,1$ мм/ч
Группа Б	$31,3 \pm 5,09$ мг/л	$21,1 \pm 6,28$ мг/л	$11,2 \pm 3,5$ мг/л	$17,5 \pm 1,99$ мм/ч	$15,7 \pm 2,7$ мм/ч	$10,5 \pm 1,7$ мм/ч
T, p	T=2,01; p<0,05	T=1,4; p>0,05	T=2,12; p<0,05	T=0,63; p>0,05	T=2,48; p<0,05	T=2,81; p<0,05
r	0,32			0,55		

Обращает на себя внимание наличие достоверных отличий в группах при поступлении и выписке на амбулаторное лечение, $p < 0,05$. При этом имеется корреляционная связь с показателями,

отражающими воспалительный стресс, но более убедительной оказалась корреляционная связь с показателем СОЭ. Повышение креатинина в выборке А доходило до $139,4 \pm 18,5$

ммоль/л против $114,7 \pm 4,7$ ммоль/л в группе Б. $T=2,54$ при $p < 0,05$. Через 4 дня отмечалась схожая динамика: $124,68 \pm 15,7$ ммоль/л против $100,36 \pm 5,1$ ммоль/л соответственно. $T=3,18$, при $p < 0,01$. К выписке уровень креатинина в группе А увеличился до $146,6 \pm 19,0$ ммоль/л против снизившегося до $92,4 \pm 4,3$ ммоль/л показателя в выборке Б. $T=5,43$ при $p < 0,001$. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы этих параметра с показателями качества жизни, $r=0,52$.

Отличия в уровне общего билирубина (ОБ) между группами так же были статистически значимыми. При поступлении уровень ОБ в когорте А составил $26,8 \pm 2,3$ Ед/л против $14,1 \pm 1,3$ Ед/л в выборке Б. $T=3,68$, $p < 0,001$. На 4 день происходило уменьшение уровня билирубина у всех больных. В группе А – $17,8 \pm 1,88$ Ед/л против $11,7 \pm 0,9$ Ед/л в выборке Б. $T=2,46$, при $p < 0,05$. К выписке отмечалось дальнейшее снижение билирубина, составившее в когорте А – $16,8 \pm 2,1$ Ед/л, в группе Б – $11,6 \pm 0,8$ Ед/л. $T=2,07$, $p < 0,05$.

В выборке А средний уровень МНУП составил $1607,17 \pm 50,4$ нг/мл против $1399,33 \pm 75,4$ нг/мл в когорте Б. $T=2,29$, $p < 0,05$, при этом имелась корреляционная связи средней силы с показателями качества жизни, $r=0,68$.

Обращала на себя внимание отрицательная корреляционная связь с показателями фракции выброса (ФВ). Так, в группе А, средняя ФВ при поступлении составила $28,39 \pm 1,6\%$ против $30,83 \pm 3,3\%$ в выборке Б, но статистически значимых отличий получено не было. $T=0,07$, $p > 0,05$. При выписке на амбулаторное лечение данный параметр в когорте А повысился до $31,5\%$, а в группе Б отмечалось более существенный рост этого показателя, составивший $43,1 \pm 2,8\%$ при $T=3,27$ при $p < 0,01$.

Шанс встретить уменьшение оценки параметров качества жизни от момента выписки до 6 месяцев в группе А составил $2,0 [1,0; 3,9]$ по сравнению с группой Б. Относительный риск $1,48 [1,1; 2,05]$. Чувствительность составила $0,2$, а специфичность – $0,9$. Имелась прямая корреляционная связь показателей качества жизни с исходами, $r=0,75$. Так, прогностически неблагоприятными являлись оценки от 1 до 3, снижающиеся через полгода после выписки из стационара. В группе А в отдаленном периоде средняя продолжительность жизни составила $29,5 \pm 6,8$ недель.

Заключение: КЖ пациента является интегральным параметром. Современные опросники, в частности, КО, можно использовать для оценки качества лечения и отдаленных исходов. Наиболее выраженные изменения отмечены в

ВАШ, тесте с ходьбой на 110 метров, подъеме по лестнице на 1 пролет, возможности работы в саду и в домашних делах, симптомах СН, уровне «разочарования и уныния от СН», посещения родных и друзей. Показатели опросника по КЖ могут служить не только маркером оценки лечения пациента, но показателем среднесрочного витального прогноза. Отмечается корреляция этих показателей КЖ с объективными параметрами, отражающими функцию левого желудочка, коморбидный статус (прежде всего, состояние почек), а также признаки воспалительного стресса.

Выводы:

1. Показатель ВАШ может служить одним из вспомогательных прогностических факторов летального исхода в стационаре при оценке в момент госпитализации больного.

2. Прогностически неблагоприятными являлись оценки от 1 до 3, снижающиеся через полгода после выписки из стационара.

3. Прогностически значимые показатели КЖ удовлетворительно коррелируют с объективными факторами, в частности маркерами почечной патологии, воспалительного стресса и признаками систолической дисфункции левого желудочка.

4. Среди группы умерших достоверно в два раза чаще встречается уменьшение балльной оценки.

Литература

1. Арутюнов, А.Г. Прогностически значимые фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов А.К. Рылова, А.В. Соколова, Н.П. Рылова // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16. – № 5. – С. 270-278.

2. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. и др. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 1-12.

3. Костенко В.А., Арискина О.Б., Осипова И.В., Пивоварова Л.П., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Шлякова В.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в свете концепции системной воспалительной реакции и напряженного иммунного ответа // Сердечная недостаточность. – 2015. – № 5. – С. 263-269

4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под

ред. Ю.Л. Шевченко. – Спб., ОЛМА Медиа Групп. – 2007. – 315 с.

5. *Coelho R., Ramos S., Prata J. et al.* Heart failure and health related quality of life // Clin. Pract. Epidemiol. Ment Health. – 2005. – V. 1. – P. 19.

6. *Dunderdale K., Thompson D.R., Miles J.N. et al.* Quality of life measurement in chronic heart failure: do we take account of the patient perspective? // Europ. J. Heart Failure. – 2005. – V. 7. – P. 572-582.

7. *Garin O., Soriano N., Ribera A., Ferrer M. et al.* Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – V. 61. – P. 251-259.

8. *Juenger J., Schellberg D., Kraemer S. et al.* Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables // Heart. – 2002. – V. 87. – P. 235-241.

9. *Lee D.T., Yu D.S., Woo J., Thompson D.R.* Health and related quality of life in patients with

congestive heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2005. – V. 7. – P. 419-422.

10. *Luttik M.L., Lesman-Leegte I., Jaarsma T.* Quality of life and depressive symptoms in heart failure patients and their partners: the impact of role and gender // J. Card. Failure. – 2009. – V. 15. – P. 580-585.

11. *Rodriguez-Artalejo F., Guallar-Castilon P., Pascual C. et al.* Health related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure // Arch. Intern. Med. – 2005. – V. 165. – P. 1274-1279.

12. *Soriano N., Ribera A., Marsal I.R. et al.* Improvements in health related quality of life of patients admitted for heart failure. The HF&QoL study // Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – V. 63. – P. 668-676.

13. *Supino P.G., Borer J.S., Franciosa J.A. et al.* Acceptability and psychometric properties of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire among patients undergoing heart valve surgery validation and comparison with SF-36 // J. Card. Failure. – 2009. – V. 15. – P. 267-277.

Е.Г. Скородумова

Тел.: +79213396760

E-mail: Lisavetta91@mail.ru

В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, Н.А. Дымникова. Прогностическое значение некоторых показателей качества жизни у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и связь их с маркерами воспалительного стресса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 73-77.

PROGNOSTIC VALUE OF SOME INDICES OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH
ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE IN CORRELATION
WITH INFLAMMATORY STRESS MARKERS

V.A. Kostenko¹, E.A. Skorodumova¹, E.G. Skorodumova¹, A.V. Rysev¹, N.A. Dymnikova²

¹ GBU «St. Petersburg Research Institute of Emergency Care. II Janelidze»

² FGBUVPO «Military-medical Academy, S.M. Kirov», Saint-Petersburg, Russia

The article describes the study of the quality of life in patients with acute decompensated heart failure and comparison of data and a visual analogue scale of Kansas questionnaire in patients with acute decompensated heart failure and also their correlation with known prognostic factors such as level of inflammatory stress markers. Since there can not be a 'gold standard' profiles, their validity can be estimated taking into account the coefficient of correlation data profiles with the prognosis. To assess the quality of life parameters, a Kansas questionnaire was used. Each item was evaluated by patients in 1 to 6 points.. Prognostically unfavorable in the questionnaire were the marks from 1 to 3. According to the results of the study, it was shown that the QOL questionnaire can serve not only as a marker for assessing the patient's treatment, but also as an indicator of the medium-term vital prognosis. Correlation of these parameters of QOL with objective parameters reflecting the function of the left ventricle, comorbid status (primarily, the state of the kidneys), as well as signs of inflammatory stress are noted.

Keywords: Acute decompensated heart failure, quality of life Kansas questionnaire, visual range, prognosis, systemic inflammation markers.

Authors

E.G. Skorodumova

Тел.: +79213396760

E-mail: Lisavetta91@mail.ru

V.A. Kostenko, E.A. Skorodumova, E.G. Skorodumova, A.V. Rysev, N.A. Dymnikova. Prognostic value of some indices of life quality in patients with acute decompensated heart failure in correlation with inflammatory stress markers // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 73-77.

ПОТОЖИРОВЫЕ СЛЕДЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ОБЪЕКТ ДНК-ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ

Т.Г. Фалеева^{1,2}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

² Филиал № 2 ФГКУ «111 ГПЦ СМ и КЭ» МО, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. В обзоре представлены возможные источники ДНК в потожировом веществе, а кожа человека рассматривается не только как источник биологических выделений, но и как специфическая поверхность, на которой существует возможность обнаружения посторонних наложений биологического происхождения. Проведен анализ существующих методов обнаружения, фиксации, сбора, транспортировки и последующего молекулярно-генетического исследования ДНК-содержащего потожирового вещества человека. Определен подход к интерпретации результатов генотипирования биологических объектов, содержащих малое количество генетического материала.

Ключевые слова: потожировые следы человека, отпечатки пальцев, ДНК-идентификация личности, деградация ДНК, выделение ДНК, ингибирование ПЦР, эффективность ПЦР.

Введение

В настоящее время типирование ДНК является наиболее доказательным методом анализа биологического материала при производстве судебно-медицинской идентификационной экспертизы [1].

Исследование биологических следов имеет важное идентификационное и диагностическое значение в криминалистической деятельности. По своей природе эти следы содержат информацию, используемую для идентификации личности, установления причастности лица к совершенному деянию, определения механизма преступления и других сведений, позволяющих установить обстоятельства, подлежащие доказыванию [2].

Одним из наиболее распространенных объектов экспертного исследования являются потожировые следы (ПЖС) человека. Вывод о том, что следы на том или ином предмете оставлены определенным лицом, имеет важное, а часто решающее значение для изобличения преступника, так как устанавливается факт пребывания конкретного лица на месте преступления, его непосредственный контакт с конкретным предметом [3]. Исследование такого рода объектов сопряжено с трудностями, возникающими в процессе их обнаружения, изъятия на месте происшествия, влияющими на эффективность их дальнейших идентификационных исследований. Перспектива обнаружения ПЖС преступника на теле жертвы особенно актуальна и, в то же время, сложна, поскольку требует специального подхода к исследованию и интерпретации результатов генотипирования.

Обнаружение ПЖС

В ходе осмотра места происшествия практически всегда в качестве улики изымаются микроследы (частицы биологического материала преступника, волокна тканевого материала, семена или пыльца растений, принесенная на обуви или одежде и т.д.), обнаружение которых имеет большое значения при недостаточном или малом количестве вещественных доказательств. Когда обнаружение микроследов биологического материала преступника составляет некоторые трудности, необходимо грамотное и безошибочное изъятие этих следов. В силу своей неочевидности данные материалы подвержены упущению из внимания и как следствие – их утрате [4].

Отпечатки пальцев относятся к наиболее информативному и распространенному объекту, оставленному на месте преступления [5].

Для обнаружения и выявления следов рук могут использоваться визуальные (оптические), физические и химические методы. Применение того или иного метода зависит от вида объекта, на котором оставлены следы, периода времени от образования следа до его выявления, профессиональных качеств специалиста и прочих факторов [6].

Дактилоскопический метод широко используется для визуализации отпечатков пальцев рук, поскольку является простым, не требует больших затрат и дает непосредственные результаты, которые можно оценить уже на месте происшествия [7, 8].

В настоящее время, наряду с методом дактилоскопической визуализации, молекулярно-генетический анализ является одним из самых доказа-

тельных методов анализа биологических следов, в том числе, ПЖС, человека [9]. Попытки исследования одних и тех же ПЖС дактилоскопическими и молекулярно-генетическими методами далеко не всегда сопровождаются положительным результатом. Это, в первую очередь, связано с этапом обработки ПЖС отпечатков пальцев средствами, способствующими их визуализации, в частности, дактилоскопическими порошками (ДП) [6]. Используемые криминалистами ДП могут приводить к ингибированию полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая и лежит в основе современных методов ДНК-идентификации биологического материала [10, 11].

Зачастую причиной непригодности для идентификации отобранного биологического материала на месте происшествия является его неправильный отбор, изъятие, транспортировка и хранение [12, 13].

Согласно литературным данным получить отпечатки папиллярных узоров пальцев рук, оставленных на коже человека, за редким исключением, весьма затруднительно [9, 14]. Тем не менее, кожа, как искусственная, так и человеческая, может рассматриваться как потенциально информативный и качественный носитель биологических следов, оставленных на ее поверхности. При контакте с пальцами и ладонями поверхность кожи различных частей человеческого тела впитывает наложения и удерживает эпителиальные клетки за счет своей пористости с большей силой, чем непористые следовоспринимающие объекты [7]. На волокнистых поверхностях, теле живых лиц и трупах применяется окуривание парами йода [6]. Была показана возможность использования отдельных ДП, цианоакрилата и шведского дымного пороха для восстановления пальцевых отпечатков на поверхности кожи человека с последующей молекулярно-генетической идентификацией. Наиболее подходящим ДП для обнаружения отпечатков пальцев на поверхности кожи живых лиц и трупов считается шведский дымный порошок. Ряд исследований показали отсутствие различий результатов генотипирования ДНК ПЖС, оставленных посторонним лицом, на поверхности кожи живых лиц и трупов [5, 14].

Морфология кожи и физиология потоотделения

Кожа человека должна рассматриваться не только как источник биологических выделений, имеющих большое значение для криминалистики и молекулярно-генетической идентификации,

но и как специфическая сложная поверхность, на которой существует возможность обнаружения посторонних наложений биологического происхождения. Сложность работы с поверхностью кожи живых лиц или трупов в рамках генетического анализа заключается в возможностях вычленения генетического материала, принадлежащего постороннему лицу, оставившему свои следы на поверхности кожи другого человека, из преобладающего биологического материала хозяина, генотип которого будет являться мажорным в смеси. Поэтому важно использовать эффективные методы визуализации и отбора ПЖС, которые не станут препятствовать последующей ДНК-идентификации.

Для оценки ПЖС, как объекта исследований, и возможностей их ДНК-идентификации необходимо рассмотреть кожу человека, ее производные и процесс потоотделения с точки зрения морфологии и физиологии.

Как известно, наружным слоем кожи является эпидермис, представленный многослойным плоским ороговевающим эпителием. Эпидермис состоит из базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового слоев [15]. Около 95% клеток эпидермиса являются кератиноцитами (производными эктодермы), которые по мере дифференцировки продвигаются от базальной мембраны по направлению к поверхности кожи. Клетки блестящего слоя по мере продвижения к периферии постепенно утрачивают ядра и в верхних слоях, как и далее в роговом слое эпидермиса, клетки безъядерны. Следует учитывать, что ядродержащие клетки более идентификационно значимы в плане молекулярно-генетического анализа, поскольку содержат индивидуализирующие маркеры ядерной ДНК.

Поскольку наиболее развит роговой слой в области ладоней и подошв, где кожа подвергается наибольшему механическому воздействию, возникает закономерный вопрос об источниках ДНК в ПЖС.

Состав вещества ПЖС человека определяется, главным образом, выделениями потовых и сальных желез на поверхности кожи человека.

В состав потожировых выделений человека входят вещества разных химических классов: липиды, белковые компоненты, простые органические и неорганические вещества. Пот на 98-99% состоит из воды, 1-2% – это органические и минеральные вещества. Основная масса растворенных соединений приходится на мочевины, аммиак, мочевую и молочную кислоты, соли кальция, калия.

Ни жировой, ни потовой компонент ПЖС не содержит ДНК (за исключением ДНК в поте, продуцируемом апокриновыми (голокриновыми) потовыми железами, за счет разрушения клеток в процессе секреции).

В коже ладоней и подошв стоп располагается наибольшая плотность эккриновых потовых желез [16, 17]. Выводной проток такой железы заканчивается в базальном слое эпидермиса – ростковом ядродержащем слое клеток [18].

Показано, что пот обладает протеолитической активностью в кислой и щелочной средах [19]. Поскольку пот эккриновых желез обладает кислой реакцией, то он способен не только оказывать бактерицидные свойства для кожи, но и лизировать (разрушать) мембраны как собственных клеток эпидермиса, так и биологических наложений, привнесенных извне: с поверхности других частей тела, поверхностей различных объектов, на которых находился биологический материал. Такой материал может быть представлен как свободной ДНК, клеточными структурами, так и целыми клетками: эпителиальными, эпидермальными, клетками крови и т.д. За счет кислой реакции происходит частичный лизис клеток, что способствует выходу ДНК из сохранившихся и частично разрушенных ядерных структур.

Поскольку на ладонях и стопах сальные железы отсутствуют, липидный компонент потожирового вещества, остающийся в отпечатках пальцев можно объяснить привнесением его извне при контакте ладоней с поверхностью собственных участков кожи, имеющей жировые выделения, либо при контакте с объектами, имеющими на своей поверхности такие наложения.

Работа потовых желез усиливается при раздражении нервных окончаний, реагирующих на тепло. Но выделение пота не всегда связано с повышением температуры. Активности желез возрастает при гормональных всплесках, стрессах, в опасных ситуациях.

Психогенное потоотделение возникает при эмоциональном или психическом напряжении и не связано с необходимостью охлаждения организма. Физиологически оно отражает реакцию на эмоциональные процессы, связанные с поведением и реакцией на окружающий мир. Однако, в отличие от терморегуляционного потоотделения, при котором активируются железы всего кожного покрова, при стрессах, эмоциях и других стимулах активизируются в основном потовые железы, расположенные на лице, в подмышечных областях, на ладонях

и подошвенных поверхностях стоп. Приём стресс приводит к вазоконстрикции (спазму кожных сосудов), тогда как терморегуляторное потоотделение сопровождается вазодилатацией (расширением кожных сосудов).

Данный факт имеет большое значение для обнаружения ПЖС, оставленных преступником в момент совершения преступления: стрессовая ситуация провоцирует повышенное потоотделение, а местом наиболее частого контакта с окружающими объектами становится ладонная поверхность кистей рук – область наиболее обильного потоотделения.

Фиксация и молекулярно-генетическое исследование ДНК ПЖС

Результат молекулярно-генетического анализа ДНК в ПЖС человека зависит от многих факторов, включая индивидуальные особенности лица, оставившего свой след, обстоятельств, при которых возник контакт, от факторов внешней среды и структуры объекта, на котором след оставлен [3].

Большое значение имеет выбор метода обнаружения и сбора ПЖС, их транспортировка, длительность хранения перед осуществлением исследований [9, 20].

При работе с такими объектами как ПЖС следует учитывать крайне низкое количество генетического материала, содержащегося в них, и необходимость исключения контаминации исследуемых объектов посторонней ДНК.

Выбор метода исследования ДНК ПЖС основывается на особенностях следовоспринимающего объекта: его гладкости, пористости, физико-химических свойств. Специфические качества объекта влияют и на сохранность генетического материала в ПЖС. Так, например, на гладких непористых поверхностях ДНК в большей степени подвержена деградации, нежели на негладких пористых, которые способны впитывать и задерживать на себе большее количество биологических наложений [7, 9].

Достаточно часто на месте происшествия изъятие биологических наложений проводится с использованием стандартных методов без учета особенностей исследуемого объекта и сложившихся обстоятельств. Этап проведения лабораторных исследований полученных биологических наложений может быть отсрочен или наступить через длительный период времени. При работе с такими объектами в собственной экспертной практике получить полный генетический профиль нередко вызывает затруднения. Так, смывы ПЖС с гладких непо-

ристых поверхностей и с искусственной кожи, осуществленные на месте происшествия при помощи деионизированной воды, зачастую приводят к искажению результатов генотипирования, выражающемуся в эффектах выпадения аллелей, вставках дополнительных аллелей (так называемый эффект «ложной смеси ДНК»), а порой и в отсутствии продуктов энзиматической амплификации ряда исследуемых полиморфных локусов ДНК. Это можно объяснить и изначально малым содержанием активной ДНК-матрицы, содержащейся в ПЖС, и особенностями условий сбора и хранения биологического материала [21]. ДНК в смывах, осуществленных с помощью деионизированной воды, может подвергаться гидролизу и деградации в условиях отсутствия стабилизирующих ее факторов.

При отборе ПЖС с помощью клейкой ленты чаще удается получить полный генетический профиль с гладких непористых поверхностей. При исследовании негладких пористых поверхностей (искусственная кожа, кожа живых лиц и трупов) частичный или полный генотип можно получить при проведении смывов, осуществленных с помощью растворов, содержащих ДНК-стабилизирующие компоненты, с последующим выделением ДНК при помощи различных методов экстракции ДНК, либо с использованием коммерческих наборов реагентов, включающих сорбент на основе кремнезема [22].

Выбор метода, режима и условий экстракции ДНК имеет принципиальное значение при работе с объектами, содержащими крайне малые количества ДНК. Результаты проведенных исследований показали, что $+37^{\circ}\text{C}$ является наиболее оптимальной температурой инкубации биологического материала в лизирующем буфере, так как при данной температуре по сравнению с $+56^{\circ}\text{C}$ и $+70^{\circ}\text{C}$ скорость гидролиза фосфодиэфирных связей ДНК минимальна, что особенно важно при работе с такими сложными объектами, как отпечатки пальцев, следы сухой крови и др. [23].

Работа с ПЖС, обработанными специальными средствами для их визуализации, например ДП, ставит перед экспертом задачу максимальной очистки препаратов ДНК от ингибиторов [10, 24].

Несмотря на то, что сложные методы экстракции ДНК позволяют максимально избавиться от присутствия ингибиторов ПЦР, большие потери генетического материала в процессе выделения (например, при фенол-органической экстракции) делают их неприемлемыми для пробоподготовки большинства такого рода биообъектов. Простые же методы выделения ДНК

(например, с помощью ионообменной смолы Chelex-100) позволяют с минимальными потерями извлекать генетический материал, однако не всегда обеспечивают необходимую чистоту получаемого препарата ДНК [7].

Применение простых методов экстракции ДНК из ПЖС, обработанных ДП, не оказывающих существенного воздействия на эффективность ПЦР, существенно облегчит задачу эксперта-генетика в получении генетического профиля этих ПЖС.

При исследовании ПЖС на поверхности кожи трупов необходимо также учитывать условия и механизмы наступления смерти, перемещение, транспортировку и хранение тела с точки зрения пригодности материала для дальнейшего исследования [14].

Высокая чувствительность ПЦР-анализа выдвигает жесткие требования к правилам выделения ДНК из биологического материала, поэтому большое внимание следует уделять методам экстракции и очистки ДНК с целью предупреждения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Интерпретация результатов генотипирования ДНК ПЖС

При работе с биологическими объектами, содержащими крайне малое количество генетического материала, в том числе ПЖС пальцев рук, в результате типирования зачастую выявляют неполный генетический профиль. В таких случаях могут наблюдаться отсутствие результатов энзиматической амплификации отдельных локусов ДНК, дополнительные («фантомные») аллели, эффекты выпадения аллелей (эффекты «ложной гомозиготы») [22]. Поэтому при отсутствии объектов сравнения интерпретация результатов исследования генетических профилей такого рода объектов зачастую крайне затруднительна [12].

При интерпретации генетических профилей объектов, содержащих малое количество генетического материала, необходимо исключить как ложноотрицательные выводы в экспертизах (исключение причастности идентифицируемого лица к происхождению исследованных объектов), так и ложноположительные, когда эксперт принимает ложные («фантомные») аллели за истинные и делает вывод о наличии смеси ДНК различных людей в объекте, в котором, на самом деле, эта, так называемая, смесь отсутствует. А появление «лишних» аллелей обусловлено крайне низкой концентрацией ДНК-матрицы [21].

Однако, при исследованиях ПЖС, кроме крайне низкого содержания биоматериала, практически во всех случаях необходимо учитывать возможность наличия смеси ДНК в объекте.

Приказом от 12 мая 2010 г. № 346н Минздравсоцразвития России «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», регламентировано «для обоснованного вывода о безусловном исключении причастности идентифицируемого лица к происхождению исследованных объектов несовпадение аллельных профилей должно быть зарегистрировано как минимум для двух несцепленных локусов (в некоторых случаях с учетом конкретных обстоятельств исключающий вывод может быть обоснован при однолокусном несовпадении гетерозиготных профилей)» (п. 84.11.6.) [25].

Экспериментально доказано, что при сравнительном исследовании генотипа конкретного лица с генотипом, полученным из ПЖС пальцев рук, оставленных более недели назад, возрастает вероятность получения ложных результатов генотипирования по двум и более локусам. В случае несовпадения аллельных состояний по двум и более локусам, а конкретно – несовпадении аллелей подозреваемого с генетическим профилем ПЖС, можно сделать вывод об исключении происхождения следа от данного лица. При отсутствии аллелей подозреваемого в профиле ПЖС, вызванном низкой концентрацией матричной ДНК, эксперту следует делать некатегорический вывод о не исключении возможности происхождения следа от данного лица, либо о непригодности результатов для сравнительного исследования. В случае появления «фантомных» аллелей возможно проведение стандартного вычисления вероятности участия лица в смешанном генетическом профиле.

Поэтому для достоверного подтверждения, либо исключения тождества исследуемых профилей необходимо осуществлять генетический анализ объекта в нескольких параллелях [9].

Заключение

Использование стандартных методов исследования потожировых следов человека в экспертной практике зачастую сопряжено с трудностями получения идентификационно значимых результатов в ДНК-анализе, что связано с исходно малым содержанием генетического материала в образцах, деградацией активной ДНК-матрицы, контаминацией, либо

ингибированием реакции энзиматической амплификации при недостаточной очистке препаратов ДНК. Необходим качественно новый подход к методологии сбора, транспортировки, хранения, исследованию и интерпретации результатов идентификационного исследования следов, оставленных человеком. Комплексный подход к идентификации отпечатков пальцев может позволить одновременно проводить дерматоглифические и молекулярно-генетические исследования.

Литература

1. Руководство по судебной медицине / Под ред. В.В. Томилина, Г.А. Пашиняна. – М. – Медицина. – 2001. – 576 с.
2. Холевчук А.Г. Некоторые современные методы исследования биологических следов, используемых для идентификации личности: опыт Японии / А.Г. Холевчук // Библиотека криминалиста. Научный журнал. – 2016. – № 2. – С. 260–266.
3. Мусеева Т.Ф. Методология комплексного криминалистического исследования потожировых следов человека: Дисс. ... докт. юрид. наук. – М. – 2002. – 307 с.
4. Телешова Л.В. По следу серийного убийцы: происхождение следов на месте серийного убийства, их специфика и локализация / Л.В. Телешова // Библиотека криминалиста. Научный журнал. – 2016. – № 1. – С. 216-220.
5. Trapecar M. Techniques for fingerprint recovery on vegetable and fruit surfaces used in Slovenia – a preliminary study / M. Trapecar, M.K. Vinkovic // Sci Justice. – 2008. – Vol. 48. – № 4. – P. 192–195.
6. Божченко А.П. Дерматоглифика при идентификации личности / А.П. Божченко, В.Л. Попов, Г.И. Заславский. – СПб. – Издательство Р. Асланова «Юридический центр Пресс». – 2008. – 194 с.
7. Tozzo P. Effect of dactyloscopic powders on DNA profiling from enhanced fingerprints: results from an experimental study / P. Tozzo, A. Giuliodori, D. Rodriguez, L. Caenazzo // Am J Forensic Med Pathol. – 2014. – Vol. 35. – № 1. – P. 68-72.
8. Van Hoofstat D.E. DNA typing of fingerprints using capillary electrophoresis: effect of dactyloscopic powders / D.E. Van Hoofstat, D.L. Deforce, I.P. Hubert De Pauw, E.G. Van den Eeckhout // Electrophoresis. – 1999. – Vol. 20. – № 14. – P. 2870-2876.
9. Фалеева Т.Г. Проблемы молекулярно-генетической идентификации потожировых следов отпечатков пальцев человека / Т.Г. Фалеева, И.Н. Иванов, Е.С. Мишин, Н.В. Внукова, И.В.

Корниенко // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – № 2. – С. 14-18.

10. *Корниенко И.В.* Свободно-радикальный механизм действия ингибиторов полимеразной цепной реакции / И.В. Корниенко, И.Е. Корниенко, Д.И. Водолажский, В.П. Вейко // Биотехнология. – 2002. – № 3. – С. 85-89.

11. *Newton C.R.* PCR / C.R. Newton, A. Graham. – Oxford. – Bios Scientific Publishers. – 1996. – P. 18-19.

12. *Корниенко И.В.* Подготовка биологического материала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел / И.В. Корниенко, Д.И. Водолажский, В.П. Вейко, В.В. Щербаков, П.Л. Иванов / Под ред. проф. П.Л. Иванова. – Ростов н/Д. – ООО «Ростиздат». – 2001. – 256 с.

13. *Хорошева А.Е.* Объекты биологического происхождения в контексте судебного доказывания: тактика исследования / А.Е. Хорошева // Библиотека криминалиста. Научный журнал. – 2015. – № 2. – С. 298-309.

14. *Trapcar M.* Fingerprint recovery from human skin surfaces / M. Trapcar, J. Balazic // Sci Justice. – 2007. – Vol. 47. – № 3. – P. 136-140.

15. *Быков В.Л.* Цитология и общая гистология: учебник для студ. медВУЗов / В.Л. Быков. – СПб. – СОТИС. – 2002. – 254 с.

16. *Быков В.Л.* Частная гистология человека: учебник для студ. медВУЗов / В.Л. Быков. – СПб. – СОТИС. – 1999. – 298 с.

17. Гистология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. / Под ред.: Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина. – 5-е изд. перераб. и доп. – М. – Медицина. – 2001. – 744 с.

18. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. / Под ред.: Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н.А. Юрина. – 6-е изд. перераб. и доп. – М. – Медицина. – 2006. – 768 с.

19. *Пучков В.А.* Вопросы криминалистической одорологии / В.А. Пучков, Ю.М. Воронков //

Вопросы судебной экспертизы. – М. – ВНИИСЭ МЮ СССР. – 1980. – Вып. 43. – С. 94-101.

20. *Фалеева Т.Г.* Сравнительное исследование методов изъятия и выделения ДНК из потожировых наложений, находящихся на поверхности металлических предметов (на примере результатов судебной молекулярно-генетической экспертизы) / Т.Г. Фалеева, Е.С. Мишин, И.Н. Иванов, И.В. Корниенко // Труды Петербургского научного общества судебных медиков (Теория и практика судебной медицины) / Под ред. проф. И.Н. Иванова. – СПб. – ООО «ИПК «Береста». – 2015. – Вып. 11. – С. 124-127.

21. *Butler J.M.* Fundamentals of Forensic DNA Typing / J.M. Butler. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo. – Academic Press Elsevier Inc. – 2010. – 500 p.

22. *Корниенко И.В.* Методы исследования ДНК человека. Выделение ДНК и ее количественная оценка в аспекте судебно-медицинского исследования вещественных доказательств биологического происхождения: учебно-методическое пособие / И.В. Корниенко, С.Г. Харламов. – Ростов н/Д. – ЮФУ. – 2012. – 216 с.

23. *Корниенко И.В.* Усовершенствованный метод выделения ДНК человека из биологических образцов, содержащих малое количество генетического материала, с помощью набора реагентов DNA IQ (PROMEGA) / И.В. Корниенко, Т.Г. Фалеева // Клинико-лабораторный консILIум. – 2013. – № 4 (47). – С. 49-53.

24. *Lee S.B.* Optimizing Storage and Handling of DNA Extracts / S.B. Lee, C.A. Crouse, M.C. Kline // Forensic Science Review. – 2010. – Vol. 22. – № 2. – P. 131-144.

25. Приказ Минздравсоцразвития России от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». – М. – 2010.

Т.Г. Фалеева

Тел.: +7 (918) 580-33-79

E-mail: tatiana.fal@mail.ru

Т.Г. Фалеева. Потожировые следы человека как объект ДНК-идентификации личности // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 78-84.

**SWEAT AND FAT TRACES OF THE PERSON AS OBJECT
OF DNA IDENTIFICATION OF THE PERSONALITY**

T.G. Faleeva

¹ Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Branch № 2 of the Federal State Governmental Institution «111 Main State Center of Medical Forensic and Criminalistics Examinations» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Summary. In the review possible sources of DNA in sweat and fat substance are provided, and skin of the person is considered not only as a source of biological allocations, but also as a specific surface on which there is a possibility of detection of foreign imposings of a biological origin. The analysis of the existing methods of detection, fixing, collection, transportation and the subsequent molecular and genetic research DNA-containing of sweat and fat substance of the person is carried out. Approach to interpretation of results of genotyping of the biological objects containing small amount of genetic material is determined.

Key words: sweat and fat traces of the person, fingerprints, DNA identification of the personality, DNA degradation, DNA extraction, PCR inhibition, efficiency of PCR.

Authors

T.G. Faleeva

Tel.: +7 (918) 580-33-79

E-mail: tatiana.fal@mail.ru

T.G. Faleeva. Sweat and fat traces of the person as object of dna identification of the personality // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 78-84.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗНЫХ ВИДАХ ВСКАРМЛИВАНИЯ В СТРЕССОВЫХ УСЛОВИЯХ

И.Б. Ершова, Т.В. Ширина, Т.А. Гончарова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина
ГУ «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

Резюме

Цель исследования: изучение развития функции поведения у детей раннего возраста, родившихся и проживающих в г. Луганске и г. Донецке во время боевых действий. Проведено динамическое клиническое обследование с оценкой развития поведения 68 детей, находящихся в зоне военного конфликта. Из них: 32 ребенка, находящихся на естественном вскармливании, составивших Ia (основную) группу детей, а также 36 детей, находящихся на искусственном вскармливании, составивших группу сопоставления Ib. II (контрольную) группу составили 88 детей, находящихся вне зоны военного конфликта. Из них 47 детей находились на грудном вскармливании, которые вошли в подгруппу IIa и 41 ребенок, находящиеся на искусственном вскармливании, вошедшие в подгруппу IIb. Оценку уровня развития поведенческой функции у детей проводили с помощью стандартизованной клинико-психологической методики «Гном».

Выводы: На развитие поведенческих функций детей грудного и раннего возраста влияют, как окружающие стрессовые условия, так и характер вскармливания. Уровень сформированности данных функций у детей, находящихся на искусственном вскармливании и в условиях стресса войны был самым низким. Наибольшей задержке у детей этой группы, подвергались показатели социального развития. Из биологических показателей наиболее страдали функции, связанные с пищевым поведением. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании в стрессе военных действий в грудном и раннем возрасте нуждаются в реабилитационных мероприятиях.

Ключевые слова: дети раннего возраста, естественное вскармливание, искусственное вскармливание, развитие функций поведения.

Введение

Стресс – это естественная физиологическая реакция, которая сопровождает нервное напряжение с первых дней жизни человека. Уже с рождения малыши подвержены влиянию негативных эмоций не меньше, чем взрослые. Стрессовую реакцию может вызвать длительная разлука с мамой, болезнь, изменения в ежедневном распорядке, стресс родителей. Далек не все дети подвергающиеся стрессу в одних и тех же ситуациях одинаково реагируют на эмоциональное напряжение [2, 5]. Полностью уберечь ребенка от всех трудностей невозможно, однако помочь справиться с нервным напряжением задача каждого родителя.

Основным проявлением стресса у ребенка является резкое изменение его поведения. Стрессы могут проявляться в частых перепадах настроения, вспышках детской агрессии, потере контроля над своим поведением [3]. Признаком стресса является судорожный тик: дерганье отдельных мышц, частое глотание, наматывание на палец пряди волос и т.д. На фоне стресса у ребенка может развиваться повышенная утомляемость, тошнота и психосоматические расстройства [1, 6].

Стресс у ребенка является реакцией на то, с чем малыш в силу отсутствия опыта не может справиться. Механизм детского стресса запускает вторжение в жизнь ребенка чего-то незнакомого и неприятного, что может преследовать его в виде детских страхов или воспоминаний [4].

Пожалуй, одним из самых сильных стрессовых факторов, влияющих на организм ребенка, является стресс войны. С начала военных действий в Донбассе были убиты десятки ни в чем невинных малышей. Сотни детей получили серьезные ранения.

Учитывая отсутствие научных исследований о влиянии грудного вскармливания на нервно-психическое развитие (НПР) детей, матери, которых, как и сами младенцы, находились в стрессовой ситуации, вызванной боевыми действиями, мы целью нашего исследования поставили изучение (одного из критериев нервно-психического состояния) поведенческого развития детей региона Донбасса во время военного конфликта в зависимости от вида вскармливания.

Материалы и методы. Особенности поведенческого развития были изучены у 68 детей, находящихся в зоне боевых действий. Эти дети составили I (основную) группу, которая была

разделена на 2-е подгруппы. В подгруппу Ia вошло 36 детей, находящихся на грудном вскармливании. В подгруппу Ib – 32 ребенка, находящихся на искусственном вскармливании. II (контрольную) группу составили 88 детей, находящихся вне зоны военного конфликта. Из них 47 детей находились на грудном вскармливании, которые вошли в подгруппу IIa и 41 ребенок, находящиеся на искусственном вскармливании, вошедшие в подгруппу IIb.

Оценку уровня поведенческого развития детей проводили с помощью стандартизованной клинико-психологической методики «Гном». Методика «Гном» (Козловская Г.В., Горюнова А.В., Самохвалова В.И., 1989 г.), предложена для оценки НПР доношенных детей до 3 лет. Методика позволяет получить комплексную характеристику НПР и провести дифференцированный анализ состояния разных сфер развития ребенка и изолированно оценить динамику и особенности развития каждой сферы ребенка. Согласно методике график нервно-психического обследования детей предусматривает обследование на 1-м году жизни каждый месяц, после года – каждые три месяца, от 2 до 3 лет – 1 раз в полгода.

В сфере поведения оценивают биологическое поведение, включающее пищевое поведение и навыки опрятности, а также социальное поведение, включающее формирование системы “мать – дитя” и общение с посторонними, при этом на каждый

возрастной период предъявляют 20 тестовых вопросов и оценивают каждое задание в 5 баллов. По окончании обследования проводят расчет коэффициента психического развития (КПР) путем суммирования результатов всех положительных оценок: $KПР = \Sigma(+n)$, где Σ – сумма оценок в баллах, $(+n)$ – оценки за все выполненные возрастные задания, $(-n)$ – оценки в баллах за невыполненные задания. 20 – условная сумма баллов за все 4 задания на определенный возраст.

Можно произвести расчет КПР с учетом индивидуальных возможностей ребенка, предъявляя ему тесты более старшего, или более младшего возраста. В таком случае ребенок получит больше или меньше 20 баллов. 18-22 балла – по каждой функции соответствует норме, 16-17,9 баллов или выше 22 балла – группа риска. Ниже 16 баллов – группа нарушения развития КПР.

Обсуждение полученных результатов. Тестирование детей показало, что в первые два месяца жизни поведенческие функции более быстро формировались у детей, имеющих тесный телесный контакт с грудью матери и находящихся на естественном вскармливании независимо от окружающей обстановки. Так, младенцы, находящиеся вне зоны боевых действий имели показатели поведенческого развития в среднем $20,16 \pm 0,53$ баллов, что достоверно не отличается от показателей детей, пребывающих в зоне военного конфликта ($19,62 \pm 0,41$ баллов) (табл. 1).

Таблица 1

Развитие поведенческой функции у обследуемых детей

Возраст	Группы детей			
	I		II	
	a	b	a	b
1	$19,62 \pm 0,41^{Ib, IIb}$	$17,42 \pm 0,49^{Ia, IIa, IIb}$	$20,16 \pm 0,53^{Ib, IIb}$	$18,19 \pm 0,44^{Ia, Ib, IIa}$
2	$19,24 \pm 0,37^{Ib, IIb}$	$16,00 \pm 0,51^{Ia, IIa, IIb}$	$20,21 \pm 0,45^{Ib, IIb}$	$18,03 \pm 0,35^{Ia, Ib, IIa}$
3	$19,06 \pm 0,33^{Ib, IIa, IIb}$	$12,70 \pm 0,44^{Ia, IIa, IIb}$	$21,11 \pm 0,46^{Ia, Ib, IIb}$	$18,00 \pm 0,31^{Ia, Ib, IIa}$
4	$18,76 \pm 0,54^{Ib, IIa}$	$14,03 \pm 0,53^{Ia, IIa, IIb}$	$20,23 \pm 0,63^{Ia, Ib, IIb}$	$18,42 \pm 0,55^{Ib, IIa}$
5	$18,41 \pm 0,51^{Ib, IIa}$	$14,71 \pm 0,52^{Ia, IIa, IIb}$	$20,68 \pm 0,52^{Ia, Ib, IIb}$	$18,99 \pm 0,50^{Ib, IIa}$
6	$18,24 \pm 0,40^{Ib, IIa, IIb}$	$13,42 \pm 0,41^{Ia, IIa, IIb}$	$21,26 \pm 0,49^{Ia, Ib, IIb}$	$19,71 \pm 0,39^{Ib, IIa}$
7	$18,00 \pm 0,45^{Ib, IIa, IIb}$	$15,71 \pm 0,49^{Ia, IIa, IIb}$	$20,99 \pm 0,47^{Ia, Ib, IIb}$	$19,49 \pm 0,44^{Ia, Ib, IIa}$
8	$18,36 \pm 0,51^{Ib, IIa, IIb}$	$16,00 \pm 0,50^{Ia, IIa, IIb}$	$21,84 \pm 0,56^{Ia, Ib, IIb}$	$20,04 \pm 0,53^{Ia, Ib, IIa}$
9	$18,74 \pm 0,53^{IIa, Ib}$	$16,44 \pm 0,52^{Ia, IIa, IIb}$	$21,52 \pm 0,53^{Ia, Ib, IIb}$	$19,86 \pm 0,51^{Ib, IIa}$
10	$19,32 \pm 0,50^{Ib}$	$16,93 \pm 0,49^{Ia, IIa, IIb}$	$20,96 \pm 0,57^{Ib}$	$20,17 \pm 0,55^{Ib}$
11	$19,39 \pm 0,44^{Ib}$	$17,01 \pm 0,42^{Ia, IIa, IIb}$	$21,41 \pm 0,63^{Ib}$	$19,47 \pm 0,54^{Ib}$
12	$19,28 \pm 0,57^{Ib, IIa}$	$16,00 \pm 0,51^{Ia, IIa, IIb}$	$20,99 \pm 0,49^{Ia, Ib, IIb}$	$19,46 \pm 0,47^{Ib, IIa}$
1 г. 3 мес.	$19,32 \pm 0,46^{Ib, IIa}$	$17,08 \pm 0,53^{Ia, IIa, IIb}$	$21,33 \pm 0,50^{Ia, Ib, IIb}$	$19,74 \pm 0,47^{IIb, IIa}$
1 г. 6 мес.	$19,74 \pm 0,70$	$17,65 \pm 0,79^{IIa}$	$20,87 \pm 0,73^{Ib}$	$19,98 \pm 0,70$
1 г. 9 мес.	$19,67 \pm 0,59$	$17,41 \pm 0,76^{IIa}$	$20,73 \pm 0,69^{Ib}$	$19,45 \pm 0,61$
2 г.	$19,46 \pm 0,71^{Ib}$	$16,99 \pm 0,64^{Ia, IIa, IIb}$	$20,48 \pm 0,74^{Ib}$	$19,82 \pm 0,68^{Ib}$

Примечание: ^{Ia} достоверно по сравнению с группой Ia, ^{Ib} достоверно по сравнению с группой Ib, ^{IIa} достоверно по сравнению с группой IIa, ^{IIb} достоверно по сравнению с группой IIb.

Совершенно иная ситуация у младенцев, не вскармливаемых грудью матери. Их комплексные показатели, характеризующие функцию поведения, с первого же месяца были достоверно ниже детей, находящихся на естественном вскармливании. Причем уровень сформированности поведенческих функций у детей, находящихся на искусственном вскармливании и в условиях стресса войны был самым низким по сравнению с другими группами, как в конце первого (17,42±0,49 баллов), так и в конце второго месяца жизни (16,00±0,51 баллов). Однако самые низкие показатели в этой группе зарегистрированы в конце 3-го месяца жизни (12,70±0,44 баллов). В остальных группах в этот период мы не наблюдали снижение уровня поведенческого развития по сравнению с предыдущими месяцами. Однако, начиная с 3-го месяца у детей на естественном вскармливании, пребывающими в условиях стресса войны появилась достоверная разница с группой детей, с аналогичным вскармливанием, но проживающих в мирных условиях (19,06±0,33 баллов против 21,11±0,46 балл). На протяжении 4-го и 5-го месяцев исчезла разница между группами Ia и Ib, а на 6-м, 7-м и 8-м месяцах показатели детей Ia, несмотря на грудное вскармливание стали даже ниже, чем у детей на искусственном вскармливании, но в мирных условиях. Через месяц показатели группы Ia имели достоверную разницу и заняли промежуточное положение (18,74±0,53 баллов) между группами Ib (16,44±0,52 баллов) и IIa (21,52±0,53 баллов). На 10-м и 11-м месяцах жизни достоверная разница во всех группах сохранилась лишь с группой Ib, т.е. с детьми, находящимися на искусственном вскармливании в условиях стресса войны (16,93 – 17,01 баллов). В 12 месяцев между группами детей, вскармли-

вающихся материнским молоком, вновь появляется достоверная разница показателей. При этом груднички, оказавшиеся в зоне военного конфликта, демонстрировали более низкий уровень поведенческого развития (19,28±0,57 баллов) по сравнению со сверстниками в мирных условиях (20,99±0,49 баллов). Аналогичная ситуация сохранялась до полутора лет (в среднем 19,32±0,46 и 21,33±0,50 баллов соответственно). С полутора до 2-х лет достоверная разница показателей группы Ia с другими группами исчезла.

Согласно методике «Гном», исследование поведенческой функции основывалось на изучении биологического и социального поведения. Биологическое поведение оценивалось с точки зрения формирования навыков пищевого поведения, самообслуживания и навыков опрятности, как показателя личностно-ситуативной формы общения.

В группе детей, находящихся на искусственном вскармливании, оказавшихся в зоне военного конфликта, наблюдалась не только задержка формирования навыков пищевого поведения, но и качественные нарушения этих процессов. У 21 (65,6%) ребенка Ib группы отмечались нарушения в системе питания-выделение в виде слабости сосания на протяжении 1 года жизни в сочетании с пониженным аппетитом, срыгиванием и едой во сне. Сниженный аппетит вплоть до анорексии, отсутствие любимых блюд у многих детей мы регистрировали на протяжении всего периода наблюдения. Это обусловило колебания показателей пищевого поведения в этой группе детей от 3,01±0,25 баллов в 3-месячном возрасте до 4,31±0,17 баллов в 2-х летнем возрасте, что было достоверно ниже показателей малышей, имевших грудное вскармливание: от 5,23±0,21 до 4,86±0,17 баллов соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей поведенческой функции у обследованных детей

Поведение	Группы	3 мес.	6 мес.	12 мес.	2 года
пищевое	Ia	5,23±0,21	5,15±0,26	4,92 ±0,15	4,86±0,17
	Ib	3,01±0,25 ^{1a}	3,32±0,28 ^{1a}	4,38±0,17 ^{1a}	4,31±0,17 ^{1a}
навыки опрятности	Ia	4,22±0,23	4,20±0,23	4,68±0,20	4,73±0,21
	Ib	3,60±0,25	3,82±0,21	4,06±0,21	4,21±0,19
система «мать-дитя»	Ia	5,61±0,25	5,57±0,29	5,31±0,27	5,19±0,25
	Ib	3,04±0,24 ^{1a}	3,15±0,28 ^{1a}	3,84±0,20 ^{1a}	4,29±0,26 ^{1a}
общение с посторонними	Ia	4,00±0,22	3,32±0,20	4,37±0,20	4,68±0,15
	Ib	3,05±0,21 ^{1a}	3,13±0,19	3,72±0,18 ^{1a}	4,18±0,16 ^{1a}
общее значение	Ia	19,06±0,43	18,24±0,40	19,28±0,47	19,46±0,61
	Ib	12,70±0,44 ^{1a}	13,42±0,41 ^{1a}	16,00±0,51 ^{1a}	16,99±0,64 ^{1a}

Примечание: ^{1a} достоверно по сравнению с группой Ia.

Формирование навыков опрятности и самообслуживания у большей части детей в зоне военного конфликта были наименее задержаны и развивались в большинстве случаев пропорционально общему психомоторному развитию ребенка. Все дети испытывали дискомфорт на мокрое белье, однако 46,9% детей, находящихся на искусственном вскармливании не контролировали физиологические отправления в 2 года. В то время, как в группе малышей, имеющих тесный телесный контакт с мамами и находящихся на естественном вскармливании таких детей было только 30,6%.

Формирование социального поведения детей, характеризовалось рядом особенностей, прежде всего со стороны системы «мать-дитя». У детей, которые вскармливались грудью во время стресса войны и находились в тесном телесном контакте с матерью, длительно сохранялась симбиотическая связь с мамами. В незнакомой обстановке дети не хотели оставаться одни. Старались постоянно держать мам в поле зрения. Прекрасно выполняли тестовые задания при ее поощрении. Симбиотическая связь наблюдалась на протяжении всего времени наблюдения. В тоже время формирование внешних контактов было затруднено.

У малышей, находящихся на искусственном вскармливании в условиях военного стресса мы наблюдали нарушение эмоционального контакта между ребенком и матерью, что сопровождалось снижением привязанности к ней. Это обусловило колебания показателей в системе «мать и дитя» в этой группе детей от $3,04 \pm 0,24$ баллов в 3 месячном возрасте до $4,29 \pm 0,26$ баллов в 2-х летнем возрасте, что было достоверно ниже показателей малышей, имевших грудное вскармливание: от $5,61 \pm 0,25$ до $5,19 \pm 0,26$ баллов соответственно (табл. 2). Кроме того мы наблюдали замедление сроков появления активного взаимодействия со стороны ребенка к посторонним.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. На развитие поведенческих функций детей грудного и раннего возраста влияют, как

окружающие стрессовые условия, так и характер вскармливания.

2. В первые 2 месяца жизни поведенческие функции быстрее формировались у детей, находящихся на естественном вскармливании независимо от окружающей обстановки.

3. С 3-го месяца у детей на естественном вскармливании, пребывающими в условиях стресса войны появилась достоверная разница с группой детей, с аналогичным вскармливанием.

4. Уровень сформированности поведенческих функций у детей, находящихся на искусственном вскармливании и в условиях стресса войны был самым низким.

5. Наибольшей задержке у детей, находящихся на искусственном вскармливании и в условиях стресса войны подвергались показатели социального развития.

6. Из биологических показателей наиболее страдали функции, связанные с пищевым поведением.

7. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании в стрессе военных действий в грудном и раннем возрасте нуждаются в реабилитационных мероприятиях.

Литература

1. Бочарова Е.А., Сидоров П.И. и др. Медико-социальные факторы риска в формировании отклонений в психическом и речевом развитии в детском возрасте // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 4. С. 39-42.
2. Выготский Л.С. Вопросы детской психологии. – М.: Союз, 2004 г. – 224 с.
3. Зуева А.Д., Егорова Т.В. Особенности детей раннего возраста // Педагогика: традиции и инновации: материалы III междунар. науч. конф. (г. Челябинск, 2013 г.). С. 48-50.
4. Иванова Н.В., Кривошицына О.Б., Якутова Е.Ю. Социальная адаптация малышей – М.: ТЦ Сфера, 2011. – 125 с.
5. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса – М.: Наука, 1983.
6. Сакаева Д.Р., Хайретдинова Т.Б. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста и факторы, его определяющие. Обзор литературы // Молодой ученый. 2011. № 6. Т. 2. С. 194-198.

Т.В. Ширина

Тел.: +38050-598-78-71

E-mail: shirina_olga@mail.ru

И.Б. Ершова, Т.В. Ширина, Т.А. Гончарова. Особенности развития поведенческой функции детей, находящихся на разных видах вскармливания в стрессовых условиях. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 85-89.

PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL FUNCTION IN CHILDREN WITH DIFFERENT TYPES OF FEEDING UNDER STRESSFUL CONDITIONS*I.B. Ershova, T.V. Shirina, T.A. Goncharova*

SE «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

SE «Donetsk National Medical University named after Gorky », Donetsk, Ukraine

Summary: The aim of the research is to study the state of behavioral function in infants who were born and living in the Lugansk and Donetsk during the military conflict. A dynamic clinical examination was made. Also it was made the assessment of the rate of behavioral development in 68 children in the area of military conflict. Among them 32 children were breast-fed, forming Ia (the main) group of children, and 36 children who were bottle-fed, forming the comparison group Ib. The control groups of our study consist of 88 children who were outside the zone of military conflict. Among them there were 47 children who were breast-fed (IIa group), and 41 children who were bottle-fed (IIb group). The assessment of the level of behavioral function development in children was carried out using a standardized clinical-psychological techniques "Gnome".

Conclusions: The development of behavioral functions in infants and toddlers depends on the surrounding stressful conditions and the type of feeding. The level of formation of these functions in children who were bottle-fed and under stress of war was the lowest. The greatest delay in children of this group were the indicators of social development. From biological indicators much more suffered the functions associated with eating behavior. Children who were bottle-fed in the stress of military actions in infancy and early childhood are in need of rehabilitation activities.

Key words: infants, breast-feeding, bottle-feeding, behavioral function development.

Authors

T.V. Shirina

Tel.: +38050-598-78-71

E-mail: shirina_olga@mail.ru

I.B. Ershova, T.V. Shirina, T.A. Goncharova. Peculiarities of development of behavioral function in children with different types of feeding under stressful conditions // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 85-89.

ВЕРИФИКАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНОСИТА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

М.А. Афлитонов^{1,3}, С.А. Артюшкин¹, С.А. Парцерняк^{1,2}, А.Н. Мироненко^{1,2},
А.С. Парцерняк⁴, С.Ю. Наумов^{3,4}, Е.В. Безрукова¹, А.А. Топанова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», г. Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», г. Сестрорецк, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме.

Цель исследования. Определить диагностические критерии резистентных форм хронического полипозного риносинусита (ХПР) протекающего фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)). Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФТ) околоносовых пазух (ОНП) в лечении нозологий данного типа. **Материалы и методы:** В исследование включено 75 пациентов мужского и женского пола (средний возраст $35,8 \pm 7,93$ г., 39,2% – женщин, 60,8% – мужчин) с хроническим полипозным риносинуситом (ХПР) на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС). **Результаты:** Признаки тревоги проявили 46,3%, 71,9%, 58,3% пациентов соответственно 1-й, 2-й, 3-й групп. Достоверно определено, что типы «non-dipper» и «night-peaker» преобладают у пациентов 2-й и 3-й групп, это соответствует резистентному типу ХПР. Выявлено присутствие зон костных трансформаций вследствие хронического воспаления в пределах решетчатого лабиринта и альвеолярных бухт верхнечелюстных пазух у пациентов 2-й и 3-й группы в 85% случаев. Применение ФДТ при терапии резистентных форм ХПР улучшает функциональные показатели полости носа и ОНП. **Выводы:** Для пациентов с резистентными формами хронического полипозного риносинусита характерно наличие клинических признаков депрессии и смена нормального «dipper» паттерна на «non-dipper» и «night-peaker». У всех пациентов с резистентными формами хронического полипозного риносинусита в пределах ОНП определяются триггерные зоны с очагами хронического остейта и одонтогенного остеомиелита. Использование ФТ ОНП, достоверно снижает количество рецидивов ХПР и улучшает функциональные показатели слизистой ОНП у пациентов с резистентными формами ХПР.

Ключевые слова: резистентный хронический полипозный риносинусит, полиморбидная сердечно-сосудистая патология, непсихотические тревожно-депрессивные расстройства, фотодинамическая терапия.

Введение

Существует большая группа пациентов с резистентным хроническим полипозным риносинуситом (ХПР) несмотря на максимальное оперативное и консервативное лечение. Это пациенты с «трудно поддающимся лечению риносинуситом», как это определено в новом европейском позиционном документе по хроническим риносинуситам. Эти пациенты требуют повторных эндоскопических ревизий, и подбора нового протокола консервативной терапии, который в большинстве случаев не вызывает стойкой ремиссии [1]. Данные формы ХПР мультиморбидны в своей структуре (ИБС, ГБ, МС) и требуют применения особых протоколов верификации и терапии данных состояний [2].

Полиморбидный характер данной патологии (наличие в структуре ИБС, ГБ, МС и дисфункции центральных / периферических механизмов регуляции) определяет трудности подбора протокола терапии, однако рецидивирующий характер заболевания объясняется наличием триггерных точек воспаления, постоянно декомпенсирующих регуляторные механизмы [3]. Примерами таких процессов являются зоны костных трансформаций вследствие хронического воспаления в пределах решетчатого лабиринта и альвеолярных бухт верхнечелюстных пазух. Термины, описывающие патологию такого типа описываются с помощью радиологически видимых признаков: «Остейт», «Остеомиелит» [4]. Протокол терапии таких нозоло-

гий должен содержать эффективные методики учитывающие наличие векторного воздействия грибкового процесса, биопленок, суперантигенов, устойчивой флоры, остеомиелита. Доказательно обоснованной методикой реализующей эффекты независимо от состава биопленок; характера флоры; выраженности остейта; типа грибкового поражения является фотодинамическая терапия околоносовых пазух (ФТ ОНП). Способность ФТ ОНП воздействовать на резистентные штаммы без развития широкой лекарственной устойчивости позволяет рассматривать ФТ ОНП методом выбора для элиминации триггерных точек воспаления при ХПР.

Цель исследования

Определить диагностические критерии резистентных форм хронического полипозного риносинусита (ХПР) протекающего на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)). Оценить эффективность ФТ ОНП в лечении нозологий данного типа.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов мужского и женского пола (средний возраст $35,8 \pm 7,93$ г., 39,2% – женщин, 60,8% – мужчин) с хроническим полипозным риносинуситом (ХПР) на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС).

В исследовании использовались: комплекс психологических (опросники HADS, CES-D), инструментальных (суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) и ЭКГ (СМ ЭКГ)) и лабораторных (общеклинический анализ крови, биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общий белок, протеинограмму, липидограмму) методов исследования.

Оценка мукоцилиарного транспорта выполнялась с помощью нанесения «пылевой камерой» частиц-метчиков (угольная пыль) на слизистую полости носа. Расчёт скорости перемещения частиц производился по формуле:

$$V = L/T,$$

где L – длина пройденного пути в см, T – время прохождения пути L в секундах, V – скорость.

Референсные значения: женщины (18-55 лет) скорость МЦ 3,4-8,5 мм/с, мужчины (18-55 лет) – 2,5 до 5,0 мм/с.

Оценка обоняния производилась модифицированным методом Эльсберга и Леви. Промежуток времени между исследованиями составлял 1-2 минуты. Референсные значения: 0 баллов – запах не ощущается; 1 балл – запах ощущается, но не идентифицируется; 2 балла – запах ощущается, идентифицируется как родственный запах; 3 балла – запах ощущается, идентифицируется правильно.

Наличие или отсутствие полипоза, регистрировалось в соответствии с бальной эндоскопической системой Lund-Mackay. Референсные значения: 0 – нет полипоза; 1 – в пределах среднего носового хода; 2 – ниже среднего носового хода; оценка 3 – тотальный/ обтурирующий полипоз (4 мм, 0/ 45 градусов эндоскоп).

Лучевая оценка производилась в соответствии с бальной лучевой системой Lund-Mackay для верхнечелюстной, передней/задней решетчатой, клиновидной, лобной пазух и остиомеатального комплекса. Референсные значения: 0 – нет затенения, 1 – частичное, 2 – полное. Остиомеатальный комплекс: 0 – нет затенения, 2 – тотальное. Общая оценка: 0 до 24.

Бальная оценка хирургического лечения производилась отдельно для каждой стороны с учетом объема вмешательства выполненного относительно крючковидного отростка (передняя этмоидотомия, задняя этмоидотомия, максиллотомия, фронтотомия, сфеноидотомия, полипотомия выше/ниже средней носовой раковины). Референсные значения: 0 – процедура не проводится, 1 – процедура проводилась, 0-7 баллов для стороны, в общей сложности 14 для обеих.

Клиническая оценка симптомов ХПР производилась по системе Lund-Mackay (визуально-аналоговый метод (ВАМ)).

Исследуемые группы составили:

– 1-я группа (n=27, средний возраст $34,9 \pm 7,24$ г., 29,62% – женщин, 70,37% – мужчин) – пациенты с ХПР на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, АГ степень 3, Риск 2-3, МС) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II 8-ми недельную терапию антибактериальными препаратами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Количество оперативных вмешательств в анамнезе за последние 5 лет: от 1 до 2-х.

– 2-я группа (n=28, средний возраст $35,2 \pm 6,54$ г., 42,85% – женщин, 57,14% – мужчин) – пациенты с ХПР на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, АГ степень 3, Риск 2-3, МС) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II стадии 8-ми недельную

терапию антибактериальными препаратами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Количество оперативных вмешательств в анамнезе за последние 5 лет: более 3-х.

– 3-я группа (n=20, средний возраст 37,3±5,54 г., 25% – женщин, 75% – мужчин) – пациенты с ХПР на фоне ПССП (ИБС, Стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, АГ степень 3, Риск 2-3, МС) получавшие в комплексе стандартной терапии ХПР, ИБС, ГБ II стадии 8-ми недельную терапию антибактериальными препаратами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и сеансы ФТ ОНП. Количество оперативных вмешательств в анамнезе за последние 5 лет: более 3-х.

Диагноз ХПР устанавливался врачом оториноларингологом по совокупности данных клинического исследования и результатов КТ ОНП на основе общепринятых критериев, разработанных целевой группой по риносинуситу американской академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи (Lanza и др.), ИБС и ГБ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии, НПР тревожного/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом по совокупности данных жалоб, анамнеза заболевания и психологического тестирования, где показатели шкал были: CES-D >18, HADS >8.

Лечение ХПР проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронического полипозного риносинусита [5], ИБС и ГБ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии [6], НПР в соответствии с национальным руководством по психиатрии [7].

Стандартная терапия ХПР включала:

- оперативное лечение в объеме «полисинуситомия» с навигационным контролем (Karl Storz);
- интраназальные глюкокортикостероиды (Мометазона фураат, Беклометазон, Будесонид, спрей 100 мг в каждую половину носа 2 р/сут. Курс 8 мес.);
- преднизолон, внутрь из расчета 0,5-1 мг/кг/сут. Курс 8 дней. С постепенным снижением дозы (на 5 мг ежедневно) до полной отмены / Дексаметазон в/в капельно 8-12 мг на 200 мл физиологического р-ра 2 р/сут. Курс 6 дней;
- антибактериальная терапия макролидами в течении 8-ми недель (14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин)) 400 мг в сутки;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст (Сингуляр)) в течении 8-ми недель;
- ирригационная терапия (изотонический раствор поваренной соли) с положительным давлением в полости носа.

В составе комплексной терапии проводились сеансы ФТ ОНП. Рассеивающий электрод устанавливался в ОНП через патологические соустья верхнечелюстных, лобных и клиновидных пазух, а также в трепанационную полость решетчатого лабиринта.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, с инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Наличие клинических признаков депрессии выявлено у всех пациентов участвовавших в исследовании (табл. 1). Признаки тревоги проявились 46,3%, 71,9%, 58,3% пациентов соответственно 1-й, 2-й, 3-й групп. У большинства пациентов уровень тревоги существенно не зависел от группы исследования, снижение уровня тревоги после терапевтических воздействий во всех 3-х группах было пропорциональным. Преобладание среднего/высокого уровня депрессии над легким у пациентов 2-й, 3-й групп по сравнению с 1-й говорит о том, что депрессия для пациента с резистентными формами ХПР является стойкой индивидуальной характеристикой личности, и в меньшей степени – эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию (табл. 1). Выявлено, что повышение по шкале депрессии связано с такими показателями, как длительность заболевания, количество оперативных вмешательств, выраженность клинической симптоматики.

Верифицированы патологические паттерны «non-dipper» (35,65%, 65,33%, 78,83%) «night-reaker» (8,47%, 21,31%, 17,40%) соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах табл. 2. Выявлена смена паттернов артериального давления по-

Верификация тяжести НПП тревожного/депрессивного типа до и после терапии

Группа	Тяжесть НПП					
	До лечения			После лечения		
	%	CES-D	HADS	%	CES-D	HADS
1 Группа	69,9% «легкая депрессия»	20 ± 2	Т: 19 ± 2 Д: 17 ± 3	43,4% «легкая депрессия»	23 ± 3	Т: 9 ± 1 Д: 9 ± 1
	30,1% «средняя депрессия»	30 ± 3		35,4%		
	46,3% «клиническая тревога» (p<0,001)			«субклиническая тревога» (p<0,001)		
2 Группа	65,4% «средняя депрессия»	30 ± 3	Т: 18 ± 3 Д: 15 ± 4	31,2% «средняя депрессия»	30 ± 3	Т: 9 ± 1 Д: 9 ± 1
	34,6% «тяжелая депрессия»	39 ± 7		43,8%		
	71,9% «клиническая тревога» (p<0,001)			«субклиническая тревога» (p<0,001)		
3 Группа	70,9% «средняя депрессия»	30 ± 3	Т: 20 ± 1 Д: 16 ± 4	37,8% «средняя депрессия»	30 ± 3	Т: 9 ± 1 Д: 9 ± 1
	29,1% «тяжелая депрессия»	39 ± 7		25,7%		
	58,3% «клиническая тревога» (p<0,001)			«субклиническая тревога» (p<0,001)		

Примечание: НПП – непсихотические психические расстройства; Т – тревога; Д – депрессия.

Хронотипы участников исследования до и после лечения

Хронотип	1 Группа		2 Группа		3 Группа	
	До	После	До	После	До	После
D	55,88%	71,71%	13,36%	49,32%	3,77%	43,41%
ND	35,65%	23,86%	65,33%	34,45%	78,83%	41,29%
NP	8,47%	4,43%	21,31%	16,23%	17,40%	15,30%

Примечание: D – dipper; ND – non-dipper; NP – night-peaker.

сле терапевтических мероприятий у пациентов всех групп табл. 2. Достоверно определено что типы «non-dipper» и «night-peaker» преобладают у пациентов 2-й и 3-й групп, что соответствует резистентному типу ХПР. В то время как тип «dipper» преобладал у пациентов 1-й группы. Указанные данные свидетельствуют в пользу того что типы «dipper», «non-dipper», «night-peaker» могут быть рассмотрены в качестве критериев оценки тяжести течения ХПР [8-10].

Оценка клинических данных пациентов (Lund-Maskaу, ВАМ), с диагностированной симптоматикой до и после лечения представле-

на в табл. 3. Они свидетельствуют о присутствии клинической симптоматики патологического процесса несмотря на удовлетворительные результаты хирургического лечения во 2-й и 3-й группах (Lund-Maskaу эндоскопическая, хирургическая, табл. 4), по сравнению с пациентами 1-ой группы. Данные бальных шкал (Lund-Maskaу лучевая, хирургическая) приведены в табл. 4. Использование данных инструментов позволило выявить присутствие зон костных трансформаций вследствие хронического воспаления в пределах решетчатого лабиринта и альвеолярных бухт верхнечелюстных пазух у паци-

Таблица 3

Клинические симптомы у пациентов с ХПР (целевая группа по риносинуситу американской академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи (Lanza и др.))

Большие симптомы	Симптом	Частота (%)					
		1 Группа		2 Группа		3 Группа	
		До	После	До	После	До	После
	Назальная обструкция	85	15	84	11	87	19
	Выделения из носа	42	10	39	31	40	35
	Гипосмия/ Аносмия	7	2	9	8	6	6
	Головная боль	86	6	82	45	90	53

Примечание: данных на наличие малых симптомов не получено.

Таблица 4

Показатели корреляции между лучевыми, хирургическими, симптоматическими и эндоскопическими шкалами Lund-Mackay

	Лучевая шкала	Хирургическая шкала	Симптоматическая шкала	Эндоскопическая шкала
Лучевая шкала	1	0.492 (p<0,001)	0.338 (p<0,001)	0.483 (p<0,001)
Хирургическая шкала	0.357 (p<0,001)	1	0.154 (p=0,158)	0.376 (p=0,001)
Симптоматическая шкала	0.354 (p<0,001)	0.147 (p=0,158)	1	0.323 (p<0,001)
Эндоскопическая шкала	0.476 (p<0,001)	0.354 (p=0,001)	0.451 (p<0,001)	1

ентов 2-й, 3-й группы в 85% случаев. Оценивая результаты (Lund-Mackay лучевая, хирургическая) на 60-й день после оперативного лечения у пациентов 2-й, 3-й группы зоны с признаками индукции воспаления располагались в области костных трансформаций ОНП. У пациентов 1-й группы данные признаки присутствовали в 2% случаев. Пациенты 1-й группы имевшие такие признаки на догоспитальном этапе не показали присутствие явлений воспаления на 60-й день после оперативного лечения. По видимому признаки догоспитального этапа объясняются обострением одонтогенных процессов, saniровавшихся при применении антибактериальной терапии. Однозначно можно говорить о том, что зоны костных ремоделирований/ остеита в пределах ОНП являются активными триггерами резистентного типа ХПР [11-16].

Нами оценивалась эффективность применения фотодинамической терапии у пациентов 3-й группы. Оценивались изменения балльных шкал (Lund-Mackay лучевая, ВАМ табл. 4), показатели мукоцилиарного транспорта и обоняния которые свидетельствуют о достоверно положительных результатах у пациентов 3-й группы. У пациентов 3-й группы в течении 60 дней после оперативного лечения отсутство-

вали доказанные случаи рецидива ХПР. Применение ФТ при терапии резистентных форм ХПР улучшает функциональные показатели полости носа и ОНП.

Выводы

Для пациентов с резистентными формами хронического полипозного риносинусита характерно наличие клинических признаков депрессии и смена нормального «dipper» паттерна СМ АД на «non-dipper» и «night-peaker».

У всех пациентов с резистентными формами хронического полипозного риносинусита в пределах ОНП определяются триггерные зоны с очагами хронического остеита и одонтогенного остеомиелита.

Признаки наличия очагов «остеита/ одонтогенного остеомиелита», клинической депрессии, показатели СМ АД («non-dipper»/«night-peaker») могут быть рассмотрены в роли критериев риска рецидива и прогрессирования ХПР.

Использование фотодинамической терапии ОНП, достоверно снижает количество рецидивов ХПР и улучшает функциональные показатели слизистой ОНП у пациентов с резистентными формами ХПР.

Литература

1. *Scavuzzo M.* Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis / M. Scavuzzo [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2005. – V. 59. – P. 323.
2. *Bachert C.* Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis / C. Bachert [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2015. – V. 136. – P. 1431.
3. *Benninger M.* Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology / M. Benninger [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – V. 129. – P. 32.
4. *Georgalas C.* Osteitis and paranasal sinus inflammation: what we know and what we do not / C. Georgalas [et al.] // Curr Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – V. – P. 45.
5. *Ryazantsev S.* Klinicheskie recomendacii. «Poliposniy rinosinitis». Nacionalnaya medicinskaya asociaciya otorinolaringologov / S. Ryazantsev [et al.] // Ministertvo zdravoohraneniya rossii. Moscva – Sanct-Peterburg – 2014.
6. *Oganov R.* Nacionalnie clinicheskie recomendacii po cardiologii/ R. Oganov [et al.] // RG Oganov, MN Mammadov. – M.: Medi-Expo. – 2009. – P. 392.
7. *Dmitrieva T.* Nacionalnoe rucovodstvo po psixiatrii/ T. Dmitrieva [et al.] // M.: GEOTAR Media. – 2009. – P. 993.
8. *Rosbe K.* Usefulness of patient symptoms and nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis/ K. Rosbe [et al.] // Am J Rhinol. – 1998. – V. 12. – P. 167-171.
9. *Portaluppi F.* Loss of the nocturnal increase in plasma concentration of atrial natriuretic peptide in hypertensive chronic renal failure / F. Portaluppi [et al.] // Cardiology. – 1992. – V. 60. – P. 312.
10. *Portaluppi F.* Circadian rhythm of calcitonin gene-related peptide in uncomplicated essential hypertension / F. Portaluppi [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – V. 63. – P. 442.
11. *Flinn J.* A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans / J. Flinn [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 1994. – V. 19. – P. 287.
12. *Hopkins C.* The Lund-Mackay Staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict?/ C. Hopkins [et al.] // Otolaryngol. Head Neck. Surg. – 2007. – V. 137. – P. 555-561.
13. *Nass R.* Diagnosis of surgical sinusitis using nasal endoscopy and computerized tomography/ R. Nass [et al.] // Laryngoscope. – 1989. – V. 99. – P. 1158-1160.
14. *Lund V.* Staging for rhinosinusitis / V. Lund [et al.] // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 1997. – V. 117. – P. 35-40.
15. *Stewart M.* Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan findings related to patient symptoms? / M. Stewart [et al.] // Am. J. Rhinol. – 1999. – V. 13. – P. 161-167.
16. *Bhattacharyya T.* Relationship between patient-based description of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings/ T. Bhattacharyya [et al.] // Arch Otolaryngol. Head. Neck Surg. – 1997. – V. 123. – P. 1189.

М.А. Афлитонов
 Тел. +7 (918) 316-79-11,
 E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

М.А. Афлитонов, С.А. Артюшкин, С.А. Парцерняк, А.Н. Мироненко, А.С. Парцерняк, С.Ю. Наумов, Е.В. Безрукова, А.А. Топанова. Верификация и лечение резистентных форм хронического полипозного риносинусита на фоне полиморбидной сердечно-сосудистой патологии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 90-96.

VERIFICATION AND TREATMENT OF RESISTANT CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

M.A. Aflitonov^{1,3}, S.A. Artyushkin¹, S.A. Partsernyak^{1,2}, A.N. Mironenko^{1,2},
A.S. Partsernyak⁴, S.Y. Naumov^{3,4}, E.V. Bezrukova¹, A.A. Topanova¹

¹ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia

² City hospital № 15, Saint-Petersburg, Russia

³ City hospital № 40, Sestroretsk, Russia

⁴ Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Objective: Identify the diagnostic signs for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP & resistant forms) with multimorbid cardiovascular pathology (MCVP) (coronary artery disease (CAD), hypertension, metabolic syndrome (MS). Identify effectiveness of photodynamic therapy in CRSwNP treatment. *Design and methods:* The study included 75 patients (mean age 35,8±7,93, 39,2% – female, 60,8% – male) with CRSwNP and MCVP divided into 3 groups by simple random sampling. Patients in group 1 (n = 27) received standard therapy CRSwNP, hypertension, CAD, NPMD, 8-weeks anti-bacterial and leukotriene receptor antagonists treatment. Surgical interventions history of the last 5 five years: from 1 to 2. Patients in group 2 (n = 28) received standard therapy CRSwNP, hypertension, CAD, NPMD, 8-weeks antibacterial and leukotriene receptor antagonists treatment. Surgical interventions history of the last 5 five years: more than 3. Patients of group 3 (n = 20) received standard therapy CRSwNP, hypertension, CAD, NPMD, 8-weeks antibacterial treatment, 8-weeks leukotriene receptor antagonists treatment and sessions of photodynamic therapy of the paranasal sinuses. Surgical interventions history of the last 5 five years: more than 3. Used in the study: complex psychological test methods, ENT and laboratory-instrumental evaluation of the cardiovascular system. *Results:* Depression was detected in 46,3%, 71,9%, 58,3% of patients, (first, second, third groups). Types «non-dipper» and «night-peaker» found in patients 2nd and 3rd groups- corresponds with (CRSwNP & resistant forms). Bone transformation zone as a result of chronic inflammation within the ethmoidal labyrinth and maxillary sinuses identified in the second and third patients group (85% of cases). The use of photodynamic therapy in the resistant CRSwNP forms treatment improves the functional indicators of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Conclusions:* Patients with CRSwNP have symptoms of depression and «non-dipper» and «night-peaker» patterns. All CRSwNP patients are defined trigger points with areas of chronic osteitis and odontogenic osteomyelitis. The use of photodynamic therapy for CRSwNP treatment, reduces the number of CRSwNP recurrence.

Keywords: resistant chronic rhinosinusitis with nasal polyps, multimorbid cardiovascular pathology, non-psychotic mental disorders, photodynamic therapy.

Authors

M.A. Aflitonov

Tel.: +7 (918) 316-79-11

E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

M.A. Aflitonov, S.A. Artyushkin, S.A. Partsernyak, A.N. Mironenko, A.S. Partsernyak, S.Y. Naumov, E.V. Bezrukova, A.A. Topanova. Verification and treatment of resistant chronic rhinosinusitis with nasal polyps at multimorbid cardiovascular pathology // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 90-96.

ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ НА ОСНОВЕ КОМПЕТЕНТНО-ДЕЯТЕЛЬНОГО ПОДХОДА

А.В. Зелионко, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Реферат. В работе обоснованы основные факторы риска заболеваний и необходимость привлечения семейных, педагогических, медицинских и других ресурсов с учётом особенностей рискообразующих факторов, действующих на различных этапах жизнедеятельности человека. Установлено, что высокая медицинская информированность населения не обеспечивает достаточного уровня его профилактической активности и приверженности здоровому образу жизни. Выявлено, что 35,1% лиц хорошо знают принципы здоровьесбережения и умеют их выполнять, но игнорируют применение полученных медицинских знаний и навыков на практике, что требует дополнительной психологической коррекции с привлечением медицинского психолога или психотерапевта. Одним из способов повышения приверженности населения здоровьесберегающему поведению является динамический мониторинг степени выполнения медицинских рекомендаций по данным первичной учётной документации.

Ключевые слова: профилактика, медицинская информированность, грамотность населения, здоровый образ жизни, охрана здоровья

Введение

Согласно российскому законодательству граждане обязаны заботиться о своём здоровье [1]. Приверженность здоровьесбережению – это степень соответствия личностного поведения общепринятым принципам сохранения и укрепления здоровья, включая регулярность медицинского обследования, приём лекарственных препаратов, коррекцию факторов риска заболеваний, изменение стиля и образа жизни и др. [2]. Предпосылки к усвоению и практическому использованию знаний, умений и навыков по сохранению и укреплению здоровья создаются через различные формы просвещения, образования, воспитания и мотивирования личности [3, 4]. В разные периоды жизнедеятельности человека к формированию здоровьесберегающего поведения привлекается широкий круг участников, включая медицинских работников, педагогов, членов семьи, средства массовой информации и др. [5, 6]. Однако достаточный уровень осведомлённости в вопросах гигиены, здорового образа жизни, методах и средствах профилактики заболеваний не всегда является гарантом личностной приверженности здоровьесберегающему поведению [7, 8]. В частности у пациентов с хроническими заболеваниями приверженность терапии значительно ниже, чем при острых формах заболеваний, и имеет тенденцию к снижению уже после 6 месяцев после начала лечения, колеблясь в пределах 43%-78% [9]. Известно, что приверженность оздоровительным и медико-профилактическим мероприятиям ухуждается

из-за забывчивости, психо-эмоциональных проблем, депрессии, плохой переносимости и сложных схем приёма препаратов, высокой стоимости лечения, полипрогмазии, коморбидности, курения, отсутствия веры в пользу лечения, недостаточной мотивированности, необразованности, дефицита времени и финансовых средств на модификацию образа жизни [9, 10, 11]. Учитывая масштабы и медико-социальную значимость этой проблемы, ВОЗ опубликовала руководство для клиницистов, менеджеров здравоохранения и политиков по улучшению приверженности населения медико-профилактическим мероприятиям [12]. Однако на отдельных жизненных этапах действуют сугубо специфические факторы риска ухудшения здоровья, поэтому для решения проблемы низкой приверженности здоровьесбережению крайне важно формирование компетентно-деятельного подхода к охране здоровья с учётом специфики каждого периода жизнедеятельности человека.

Цель исследования. Оценить специфику влияния рискообразующих факторов на здоровье в разные периоды жизнедеятельности человека и обосновать меры по повышению приверженности населения здоровьесберегающему поведению.

Материалы и методы. Для оценки уровня знаний, навыков и умений в области здоровьесбережения, а также определения степени приверженности населения к выполнению сохраняющих и укрепляющих здоровье мероприятий проведено комплексное медико-социологическое исследование с участием 1150 жителей Санкт-

Петербурга старше 18 лет. Предварительно в пакете прикладных программ «Анализ мощности» STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США) по результатам пилотного исследования был рассчитан необходимый объём выборки для достижения 95% мощности исследования, который составил 1150 человек. Для формирования репрезентативной выборки использовался метод простого случайного механического отбора по таблице случайных чисел. Все обследованные были разделены на группу лиц трудоспособного возраста (n=1082) и старше трудоспособного возраста (n=68). В группе трудоспособного возраста была выделена подгруппа обучающихся (n=375). Для женщин трудоспособным возрастом считался период с 18-54 лет, а для мужчин 18-59 лет.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась при помощи программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США) с использованием специальных способов обработки параметрических и непараметрических статистических данных (сравнительный, частотный, кластерный, корреляционный и дисперсионный анализ). Определялась доля участия отдельных факторов (K_j) в формировании результативного признака из отношения факториальной (межгрупповой) суммы квадратов к общей (в процентах):

$$K_j = \frac{100 \times SS_j}{\sum SS_j}$$

где K_j – степень влияния j-го фактора на параметр Y, в %; SS_j – сумма квадратов отклонений параметра Y от среднего значения вследствие влияния на него всех контролируемых, неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения; $\sum SS_j$ – общая сумма квадратов отклонений параметра Y от среднего значения вследствие влияния на него всех контролируемых, неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения.

Результаты исследования. Результаты кластерного анализа позволили стратифицировать обследованное население на 3 категории: с высоким (46,1%), средним (36,1%) и низким (17,8%) уровнем медицинской информированности о принципах здоровьесбережения. Более высокий уровень медицинской грамотности характерен для женщин, лиц младших возрастных групп (18-25 лет) и при высшем образовании (p<0,05). Однако при любой степени медицинской информированности в целом наблюдается недостаточный уровень медико-профилактической активности населения (соответственно: 64,5%; 57,0%; 51,3% при p>0,05).

Выявлено, что с возрастом под влиянием различных факторов риска, присущих конкретно-му этапу жизнедеятельности человека, здоровье ухудшается. Об этом свидетельствуют результаты однофакторного дисперсионного анализа, показавшие, что вклад возраста в ухудшение состояния здоровья достигает 40,4% (соответственно: SS_j=386,9; $\sum SS_j$ =955,7 при p<0,001). Установлена линейная корреляционная связь возраста (r=0,51 при p<0,05), а также периода жизнедеятельности (r=0,44 при p<0,05) с общим количеством воздействующих на организм медико-биологических факторов риска заболеваний. Связь возраста (r=-0,09 при p<0,05) и периода жизнедеятельности (r=-0,12 при p<0,05) с суммарным профилем поведенческих факторов риска менее существенна, но значима. Долевой вклад возраста в формирование медико-биологического риска развития заболеваний составляет 38,8% (соответственно: SS_j=398,2; $\sum SS_j$ =1026,9 при p<0,001). Степень влияния периода жизнедеятельности на выраженность медико-биологического риска оценивается в 25,3% (соответственно: SS_j=571,10; $\sum SS_j$ =2257,78 при p<0,001), а на развитие заболеваний – 38,4% (соответственно: SS_j=255,56; $\sum SS_j$ =664,71 при p<0,001).

В домашнем, дошкольном и школьном периодах, когда в структуре заболеваний доминирует инфекционная патология, риск ухудшения здоровья определяется соблюдением/несоблюдением санитарно-гигиенических норм и правил. Для этого необходимы первые знания и практические навыки, которые получены опрошенными нами городскими жителями от родителей (86,4%), медицинских работников (10,2%) и педагогов (3,4%).

Профессионально-образовательный период жизнедеятельности человека характеризуется социализацией личности, поэтому у молодёжи повышается риск пристрастия к пагубным привычкам (рис. 1). В этот период крайне актуально обучение противостоянию вредным привычкам, так как к 18-25 годам у 77,0% лиц появляется склонность к нездоровому образу жизни, включая нерациональность питания (54,8%), гиподинамию (у 36,9% полное отсутствие и у 13,9% нерегулярная физическая активность), курение (22,7% девушек и 36,8% юношей), употребление алкоголя (употребляют редко 53,7%, употребляют часто 3,3%). Полученные данные свидетельствуют о потребности проведения более активной информационно-разъяснительной работы именно по этим ключевым аспектам образа жизни.

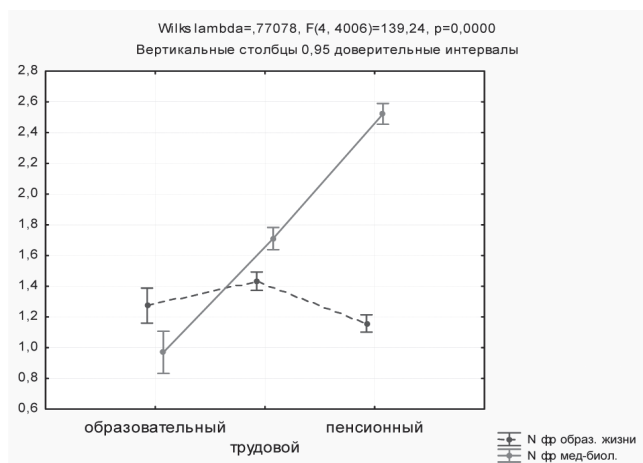


Рис. 1. Суммарное количество социально-поведенческих и медико-биологических факторов риска в разные периоды жизнедеятельности

Множественность факторов нездорового образа жизни свойственна 37,4% молодёжи. Особенно часто для молодёжи характерно совместное воздействие на организм нерационального питания и гиподинамии (14,3%), курения, нерационального питания и гиподинамии (11,3%), курения и нерационального питания (6,5%), курения и гиподинамии (3,5%). Одновременное присутствие сразу 4-х факторов нездорового образа жизни свойственно 0,4% молодёжи. Таким образом, исследование показало, что на профессионально-образовательном этапе жизнедеятельности особое внимание следует уделять пропаганде здорового образа жизни. По данным медико-социологического исследования на этом этапе существенная роль в формировании здоровьесберегающего поведения в большей степени принадлежит не медицинским работникам (22,1%) и родителям (5,3%), а педагогам (72,6%), что свидетельствует о необходимости активизации информационно-просветительной работы со стороны медицинских работников.

Профессионально-трудовай период жизнедеятельности. Согласно полученным данным до 45 лет нездоровый образ жизни чаще всего ассоциирован с присутствием 3-4 поведенческих факторов риска, а уже к 50 годам количество факторов нездорового образа жизни снижается из-за частичного отказа от вредных привычек на фоне ухудшения качества жизни. В частности, этот период жизнедеятельности характеризуется снижением частоты курения до 18,9% у женщин и до 33,8% у мужчин. Данный факт объясняется тем, что с течением времени психосоциальная позиция многих людей претерпевает изменения, что

способствует формированию более осознанной личностной потребности в здоровьесбережении на фоне неудовлетворённости качеством жизни из-за развившихся хронических заболеваний, частота которых у женщин достигает 70,4%, а у мужчин 66,7%. Интегральный обобщённый показатель качества жизни снижается с 66,6±0,4 баллов в группе 20-29 лет до 59,5±0,8 баллов в группе 40-59 лет и до 57,1±1,4 баллов у лиц старше 60 лет ($p < 0,001$). Росту заболеваемости способствует распространённость медико-биологических факторов риска (рис. 1), которые в этот период жизнедеятельности выявляются у 47,1% женщин и у 48,9% мужчин. В старшем трудоспособном возрасте основными факторами риска являются повышенное артериальное давление (46,1%), гиперхолестеринемия (44,8%), избыточный вес (34,4%), гипергликемия (17,1%). Также следует учитывать профессионально-производственные факторы, так как воздействие вредных факторов производственной среды испытывают на себе 72,9% горожан, а 84,1% уверены, что условия трудовой деятельности повлияли на состояние их здоровья. Следовательно, на профессионально-трудовай этапе жизнедеятельности имеется высокая потребность в обучении методам коррекции ведущих медико-биологических и защиты от производственно-профессиональных факторов риска заболеваний и основную роль в этом играют медицинские работники (55,8%) и служба охраны труда предприятий (40,3%) (рис. 2).

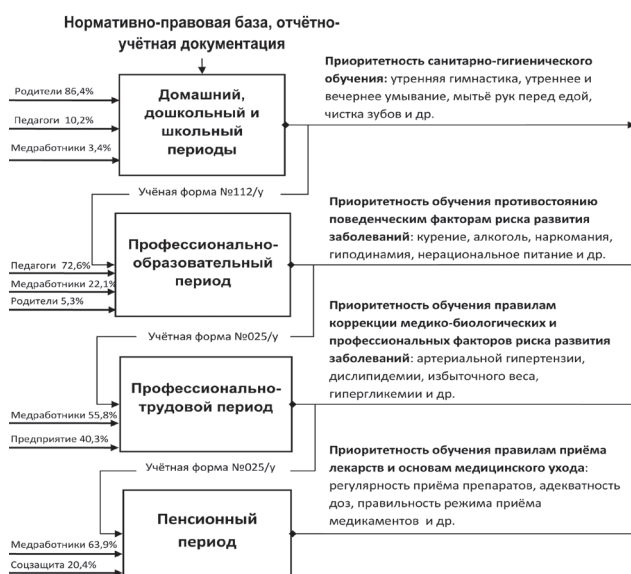


Рис. 2. Преемственность в формировании здоровьесберегающего поведения и систематизация учёта приверженности профилактическим мероприятиям на разных этапах жизнедеятельности человека

В пенсионный период наблюдается уменьшение числа поведенческих факторов риска с преобладанием гиподинамии (77,0%) и нерационального питания (48,0%) на фоне присутствия 3-4 медико-биологических факторов риска (54,6%) и нескольких хронических заболеваний. В этот период жизнедеятельности приоритетным является обучение правилам приёма лекарств и освоение навыков медицинского ухода, поскольку у 76,8% пенсионеров имеются инвалидизирующие заболевания, в особенности гипертоническая болезнь (66,3%), ожирение (35,9%), ишемическая болезнь сердца (33,7%), патология почек (17,2%), хронический бронхит (8,9%), сахарный диабет (7,6%), инфаркт миокарда (1,1%), инсульт (1,2%) и др.

На основании результатов медико-социологического исследования удалось выделить особую группу пациентов, нуждающихся в консультации медицинского психолога или психотерапевта для психологической коррекции поведенческих установок в направлении повышения мотивации к здоровьесбережению. Удельная доля пациентов, нуждающихся в психологической коррекции поведенческих установок, составила 35,1% от общего числа обследованных. Психологической особенностью данных пациентов является хорошее знание принципов здоровьесбережения и умение их выполнять, но игнорирование применения в реальной жизни.

Выявленные закономерности позволили заключить, что помимо активного выявления у населения факторов риска и своевременного информирования о методах и способах минимизации риска для здоровья, не менее важен контроль за процессом их модификации. Это позволит сделать процесс модификации факторов риска заболеваний управляемым. Контроль приверженности пациентов здоровьесберегающему поведению возможен с помощью систематического анализа медицинских записей в форме № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» и в форме № 112/у «История развития ребёнка», которые необходимо дополнить специальным информационно-аналитическим блоком для учёта профилактической активности медицинских работников и обслуживаемого населения. С переходом на электронный документооборот, обмен информацией и её обновление могут осуществляться в автоматизированном режиме, что рационально для улучшения контроля за соблюдением медицинских рекомендаций оздоровительного, профилактического и лечебного характера.

Выводы

Каждому периоду жизнедеятельности человека присуще влияние определённого кластера факторов риска заболеваний, что определяет необходимость использования дифференцированного подхода к процессу формирования у разных групп населения здоровьесберегающего поведения с привлечением семейных, педагогических, медицинских и других информационно-просветительных ресурсов.

Большинство городских жителей (46,1%) обладают высоким уровнем медицинской грамотности, однако это несущественно увеличивает их приверженность здоровьесберегающему поведению по сравнению с населением, обладающим средним и низким уровнем медицинской информированности (64,5%; 57,0%; 51,3% при $p > 0,05$).

Выявлена высокая удельная доля населения (35,1%), знающего о принципах здоровьесбережения и умеющего их выполнять, но не применяющего полученные медицинские знания и навыки на практике, и поэтому нуждающегося в психологической коррекции поведенческих установок.

Существует потребность оптимизации системы учёта и анализа профилактически ориентированной деятельности медицинских работников и населения на основе специального информационного блока в первичных учётных медицинских документах.

Литература

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Гаджимурадова, З.Г. Исследование факторов, влияющих на формирование здорового образа жизни городского населения / З.Г. Гаджимурадова, Л.С. Агаларова // Уральский медицинский журнал. 2014. – № 6. – С. 79-84.
3. Викторов, Д.В. Компетентностный подход в физкультурном образовании / Д.В. Викторов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 5-10.
4. Бойцов, С.А. Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е с дополнениями и уточнениями / С.А. Бойцов, П.В. Ипатов, А.М. Калинина и др. – М., 2013. – 83 с.
5. Кокорина, О.Р. Здоровьесбережение студентов в период адаптации к условиям профессионального обучения / О.Р. Кокорина //

Среднее профессиональное образование. – 2011. – № 6. – С. 27-29.

6. Яковлева, Т.В. Механизмы формирования единой профилактической среды в Российской Федерации / Т.В. Яковлева, А.А. Иванова, В.Ю. Альбицкий // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 28-31.

7. Зелионко, А.В. Использование компетентностного подхода к оценке медицинской информированности и приверженности городских жителей здоровому образу жизни / А.В. Зелионко, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – Т. 53. – № 4. – С. 42-48.

8. Авдеева, М.В. Медицинская информированность и удовлетворённость жителей Санкт-Петербурга медицинской помощью профилактического профиля / М.В. Авдеева, Ю.В. Лобзин, В.С. Лучкевич // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – Т. 51. – № 2. – С. 14-18.

9. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – № 5. – P. 487-497.

10. Corrado, A.C. Mechanisms underlying the benefits of anticonvulsants over lithium in the treatment of bipolar disorder / A.C. Corrado, J.P. Walsh // Neuroreport. – 2015. – Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702549>.

11. Авдеева, М.В. Медико-биологические и социально-поведенческие детерминанты риска здоровью, определяющие приоритетные задачи индивидуального и семейно-группового обучения населения основам первичной профилактики / М.В. Авдеева, В.С. Лучкевич, Ю.В. Лобзин // Российский семейный врач. – 2014. – № 3. – С. 23-28.

12. Sabate, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. – Geneva: World Health Organization, 2003. – Режим доступа http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.

М.В. Авдеева

Тел.: 8-911-728-73-21

E-mail: Marina.Avdееva@szgmu.ru

А.В. Зелионко, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов. Принципы формирования у населения здоровьесберегающего поведения на основе компетентностно-деятельного подхода // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 97-102.

PRINCIPLES OF FORMATION IN THE POPULATION HEALTH SAVING BEHAVIOR
BASED ON COMPETENCE-ACTIVE APPROACH

A.V. Zelionko, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia

Summary: The article presents the characteristics of the main risk factors and shows the need to involve the family, educational and medical resources, depending on the features of risk factors affecting different stages of human life. It was found that high medical awareness does not affect negotiability of citizens in medical institutions and adherence to a healthy lifestyle. The high frequency of individuals (35.1%), knowledgeable about the principles of health preservation and able to carry them out, but do not applying their medical knowledge and skills in practice, was revealed. One of the ways to improve adherence of health saving behavior of the population is a dynamic monitoring of the implementation of health recommendations according to the primary accounting documents.

Key words: prophylaxis, medical awareness, health literacy, healthy lifestyle, health protection

Authors

M.V. Avdeeva

Tel.: 8-911-728-73-21

E-mail: Marina.Avdeeva@szgmu.ru

A.V. Zelionko, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, V.N. Filatov. Principles of formation in the population health saving behavior based on competence-active approach // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 97-102.

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОГО РАБОЧЕГО МЕСТА ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

И.А. Кутеева¹, К.И. Разнатовский², Р.А. Раводин²

¹ Департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении, г. Москва, Россия

² Кафедра дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы создания автоматизированного рабочего места (АРМ) врача-специалиста. На примере разработки автоматизированного рабочего места врача-дерматовенеролога показан его функционал и способы взаимодействия с другими структурными элементами в системе оказания дерматовенерологической помощи населению. На основе разработанного АРМ предложен алгоритм работы врача-дерматовенеролога.

Ключевые слова: автоматизированное рабочее место врача-дерматовенеролога, системы поддержки принятия врачебных решений, системы дистанционного обучения, медицина, дерматовенерология.

Политика государства в области здравоохранения в настоящее время направлена на совершенствование системы оказания медицинской помощи населению России, повышение ее доступности и качества [1]. Она предусматривает развитие и внедрение в повседневную деятельность рядовых медицинских учреждений современных ресурсосберегающих информационных и телекоммуникационных технологий. Разработка и внедрение данных технологий в МЗ РФ регламентируются приказом Минздравоохранения № 364 от 28 апреля 2011 г. «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Этот документ предусматривает создание системы «справочно-информационной поддержки принятия врачебных решений, в том числе посредством предоставления оперативного доступа к полной и достоверной информации о здоровье пациента, внедрения автоматизированных процедур проверки соответствия выбранного лечения стандартам оказания медицинской помощи, проверки соответствия назначенных лекарственных средств имеющимся противопоказаниям; качественного образования, непрерывного обучения, проведения эффективных научных исследований, а также активного профессионального взаимодействия медицинских и фармацевтических специалистов» [2]. Фактически здесь речь идет о разработке и внедрении автоматизированного рабочего места (АРМ) врача, позволяющего повысить качество и скорость принятия врачебных решений. Общепринятое определение автоматизированного рабочего места врача до сих пор отсутствует. По мнению одних авторов, под АРМ врача можно понимать совокупность

технических и программных средств, обеспечивающих его информационную поддержку (сбор, хранение, передачу, переработку и выдачу медицинской информации) при принятии им решения по тактике ведения больного в процессе оказания медицинской помощи пациентам, по мнению других – такое рабочее место врача, на котором осуществляется его трудовая деятельность, связанная с реализацией лечебно-диагностического процесса в соответствии со стандартами и должностной инструкцией, оснащенное совокупностью медико-технических средств и средств вычислительной техники при наличии программного, информационного и организационно-юридического (законодательного) обеспечения [3]. В обеих приведённых формулировках, на наш взгляд, ключевым моментом определения АРМ является фраза «информационная поддержка врача» в его повседневной лечебно-диагностической работе. Врачи нуждаются не просто в установке на свое рабочее место компьютера, способного выдавать некую полезную информацию, а в создании простых и в то же время высокоэффективных средств информационного сопровождения или поддержки принятия врачебных решений, которые бы гармонично вписывались в привычный для врача ритм и стиль работы. Для дерматовенерологов наиболее важным этапом оказания медицинской помощи является постановка правильного диагноза, исходя из которого, практикующий врач в дальнейшем назначает соответствующее лечение. Соответственно, все разрабатываемые технические и программные средства АРМ должны быть нацелены на автоматизацию и информационную поддержку процесса постановки диагноза и назначения лечения (обследования).

В рамках данной концепции нами разработана интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений (ИСППВР) по дерматовенерологии – Logoderm [4]. Данная система имеет модульное строение и способна осуществлять автоматизированный анализ вносимых врачом симптомов дерматологических заболеваний и проводить телемедицинские консультации с выбранным экспертом в диагностически сложных случаях. При разработке ИСППВР Logoderm использована лицензионная версия программы 1С-Битрикс: Управление сайтом. Система выполнена как онлайн-приложение в виде динамически генерируемых html-страниц, доступных в сети Интернет под доменным именем logoderm.ru.

На основе разработанной системы Logoderm нами предложено АРМ врача-дерматовенеролога, позволяющее автоматизировать процесс постановки диагноза, оказывая информационную поддержку врачу как в выдвижении начальной диагностической гипотезы, так и в постановке окончательного диагноза (посредством телемедицинской консультации с врачом-экспертом), а также предоставляет возможность проходить дистанционное обучение (переподготовку) по специальности. АРМ врача-дерматовенеролога кроме того предоставляет возможность практикующему врачу в процессе назначения обследования и лечения выбрать соответствующее национальным стандартам обследование и лечение (в соответствии с установленным диагнозом), а также провести качественную реабилитацию пациентов, отправив их в профильный санаторий в России или за её пределами.

Для организации АРМ врача-дерматовенеролога нами разработаны диагностический, телемедицинский, обучающий и ряд информационно-справочных модулей: медучреждения и реабилитация, фармсправочник, атлас, справочник симптомов, рекомендации по обследованию (лечению). Для обсуждения пациентов врачами предусмотрен модуль «Консилиумы». Для информирования врачей о проводимых конференциях и семинарах разработан модуль «Мероприятия».

Диагностический модуль предназначен для автоматического анализа симптомов заболевания и получения перечня возможных диагнозов путем заполнения пользователем анкеты пациента. Принцип работы модуля основан на выборе симптомов по фотографиям и их кратким описаниям в системе. Модуль состоит из разделов, составляющих анкету пациента: 1) новый

диагноз; 2) сыпь и изменения; 3) локализация; 4) особенности протекания; 5) дополнительные факторы. Раздел «Дополнительные факторы» не является обязательным, но позволяет повысить точность диагностики (рис. 1).

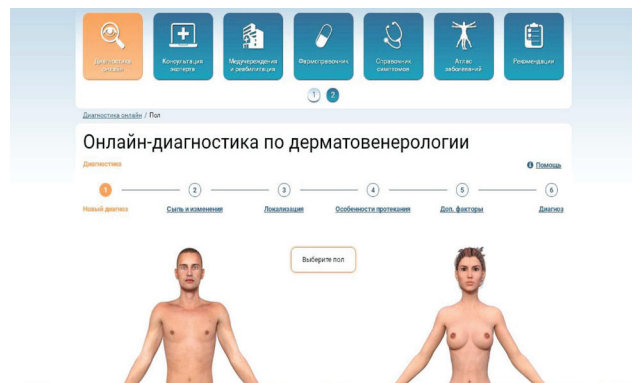


Рис. 1. Общий вид модуля Диагностика он-лайн

После заполнения обязательных разделов модуля «Диагностика онлайн» становится активной кнопка «Диагноз». При её нажатии система Logoderm выдаёт заключение из 10 возможных диагнозов с указанием их вероятностей. В процессе работы мы ограничили максимальную вероятность диагностики любого заболевания 80%. Пользователь, выбрав курсором диагноз из представленного списка, может получить развёрнутое описание заболевания и просмотреть фотографии его симптомов (при этом происходит переключение на модуль «Атлас»).

По результатам диагностики также формируется формализованное описание пациента в виде перечня выбранных симптомов, которое при необходимости уточнения диагноза можно сопровождать фотографиями и отправить электронным письмом выбранному ниже врачу-эксперту [5].

Телемедицинский модуль предназначен для оказания информационно-консультационной помощи практикующим врачам в диагностически сложных случаях. Его работа основана на принципе передачи статичных изображений высыпаний (в режиме «store-and-forward»), сопровождаемых их клиническим описанием. Модуль содержит перечень экспертов с краткой информацией о каждом из них, предоставляя пользователю возможность самостоятельного выбора врача-консультанта (рис. 2).

В телемедицинском модуле особое внимание уделено защите предоставляемых для консультации данных [6]. С этой целью эксперт осуществляет консультирование в виртуальном

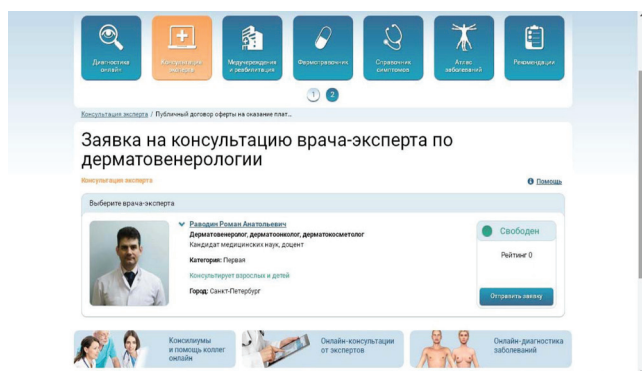


Рис. 2. Общий вид телемедицинского модуля

«кабинете консультации», изолированном от основного сайта и требующем ввода дополнительных учётных данных (логина и пароля) для лица, запросившего консультацию. При входе в кабинет консультации пользователь предоставляет дополнительную информацию о заболевании: общие сведения (жалобы, когда началось заболевание, как оно развивалось, информацию о наличии или отсутствии аллергии), материалы (фотографии высыпаний, выписки, консультации и имеющиеся анализы). Если врач, запросивший консультацию, ранее проводил автоматизированную диагностику, используя диагностический модуль системы Logoderm, то полученные результаты, включая описание симптомов болезни, сразу прикрепляются к разделу «дополнительные сведения о заболевании». Только после ввода данной информации пользователь оказывается в «кабинете консультации», где вновь может проверить полноту предоставленной им информации, и имеет возможность переписываться с экспертом посредством сообщений.

Эксперт осуществляет работу с консультацией из своего личного кабинета, который отражает все активные обращения (консультации), а также закрытые консультации до момента их автоматического удаления. При приёме консультации в работу эксперт меняет её статус с «новой» на «в работе». При отправке заказчику консультации запроса на выполнение дополнительных анализов или исследований, эксперт меняет её статус на «в ожидании». При вынесении заключения по представленным данным статус консультации меняется на «заключение». Обо всех изменениях статуса консультации пользователь получает уведомления по электронной почте. Заключение эксперта представляет собой файл в PDF-формате и содержит все ранее предоставленные материалы по консультации и вынесенные на их основе рекомендации.

Обучающий модуль (Школа врача) состоит из четырех уровней, каждый из которых представляет самостоятельный раздел дерматовенерологии, формируя отдельный учебный курс. Вводный курс содержит информацию по истории отечественной дерматовенерологии. Учебные материалы последующих ступеней школы врача-дерматовенеролога составлены по принципу «от простого к сложному» и позволяют на первом уровне усвоить основы обследования дерматовенерологического больного, на втором уровне ознакомиться с клинической симптоматикой, рекомендациями по обследованию и лечению наиболее распространённых дерматовенерологических заболеваний, а на третьем уровне – решить представленные клинические задачи.

Модуль медучреждения и реабилитация содержит информацию о медицинских учреждениях и лабораториях дерматовенерологического профиля в Санкт-Петербурге с возможностью их поиска по районам города. Здесь же располагается информация о санаториях и реабилитационных центрах для пациентов с хроническими дерматозами по России и зарубежью. При необходимости можно не только выбрать санаторий, но и заказать путёвку в него.

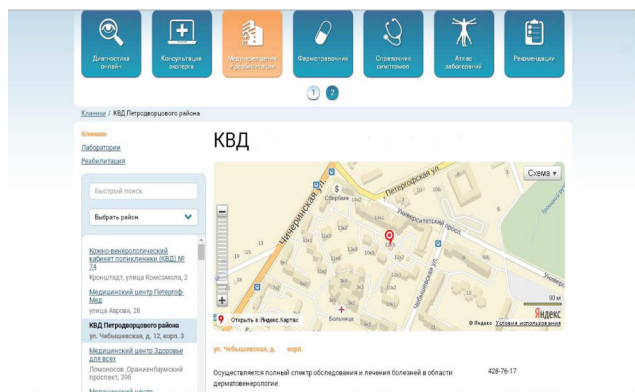


Рис. 3. Клиники дерматовенерологического профиля

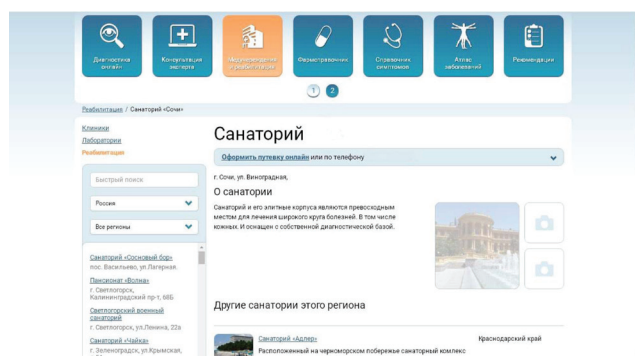


Рис. 4. Санатории дерматовенерологического профиля

Информационно-справочные модули «Атлас», «Справочник симптомов», «Рекомендации по обследованию (лечению)» содержат информацию о заболеваниях, методах их обследования и лечения, соответствующую последним клиническим рекомендациям.

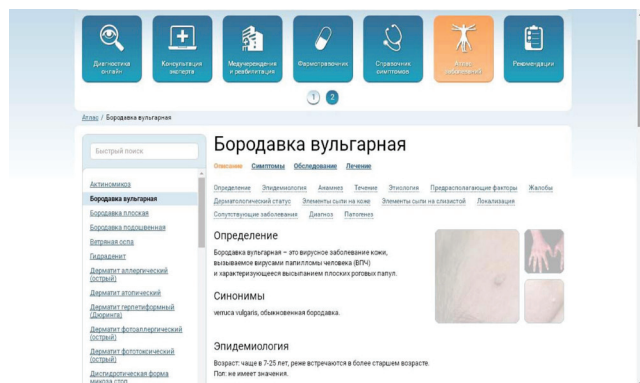


Рис. 5. Пример представления информации о заболевании

Для работы на автоматизированном рабочем месте врача-дерматовенеролога необходимо иметь точку доступа в Интернет, компьютер (ноутбук), принтер и цифровую фотокамеру (или мобильный телефон с камерой). Программное и техническое обеспечение разработанного нами АРМ врача-дерматовенеролога, должно удовлетворять требованиям, приведённым ниже (табл. 1).

Таблица 1

Требования к программному и техническому обеспечению автоматизированного рабочего места врача-дерматовенеролога

Устройство	Характеристика
Оперативная память	Не менее 2 Гб
Дисковое пространство	Не менее 20 Гб
Монитор	Диагональ не менее 17", разрешение не менее 1280x1024 (4:3) или 1440x900 (16:10)
Видеоадаптер	DirectX 9.0 совместимы с поддержкой WDDM 1,0 или новее
Пропускная способность канала связи с сервером	Не менее 1 Мбит/с (Download)
Программные средства	Интернет-браузер, поддерживающий HTML 5 (рекомендуется Google Chrom версии не ниже 30.0 или Mozilla Firefox версии не ниже 15.0.1)

Установки другого специального программного обеспечения не требуется. Схематично схему взаимодействия АРМ практикующего врача-дерматовенеролога с другими структурами можно представить следующим образом (рис. 6).



Рис. 6. Взаимодействие АРМ врача-специалиста с другими структурными элементами в системе оказания дерматовенерологической помощи

При возникновении затруднений с постановкой диагноза практикующий врач на своём АРМ входит в систему Logoderm, где в модулях «Атлас», «Справочник симптомов» и «Рекомендации» может почерпнуть необходимую информацию о заболеваниях, предполагаемых у пациента, стандартах их обследования и лечения. Если при этом не удаётся снять возникшие затруднения, то врач-дерматовенеролог переключается на диагностический модуль ИСППВР, где вводит имеющиеся симптомы заболевания в диагностический модуль системы Logoderm, получая перечень вероятных диагнозов. Если и на данном этапе не удаётся прийти к окончательному диагнозу, то пользователь вправе воспользоваться телемедицинским модулем, обеспечивающим проведение телемедицинской off-line консультации с экспертом-дерматовенерологом. При этом эксперту высылается формализованное письмо с дерматологическим описанием пациента, к которому практикующий врач прикрепляет снимки сыпи, выполненные цифровой фотокамерой или мобильным телефоном (смартфоном), а также фотокопии результатов анализов и других лабораторных исследований (при их наличии). Эксперт на

основании поступившей информации в течение 3-х дней выносит заключение, представляющее собой краткую историю болезни, которая включает: 1) формализованное описание пациента, сгенерированное Системой; 2) перечень вероятных диагнозов, выставленных диагностическим модулем ИСППВР; 3) фотографии очагов поражения кожи у пациента; 4) фотокопии имеющихся анализов; 5) диагноз врача-эксперта. Данную историю болезни можно скачать из системы Logoderm и, при необходимости, распечатать на принтере для вложения в медицинскую карту больного.

Если пациенту необходим поиск специализированной клиники, где углублённо занимаются

той или иной дерматологической проблемой, то это легко можно сделать с АРМ практикующего врача, переключившись на модуль «Медучреждения и реабилитация». Данный модуль содержит информацию о дерматовенерологических клиниках и лабораториях Санкт-Петербурга с возможностью их поиска на карте. Кроме того, в данном модуле имеется информация о профильных санаториях в России и за рубежом с возможностью заказа путёвки.

Модуль «Школа врача» позволяет практикующему врачу с АРМ участвовать в дистанционном обучении с промежуточным и итоговым контролем уровня полученных знаний.

Таблица 2

Взаимодействие основных элементов АРМ врача-дерматовенеролога

Режим работы	Цифровой фотоаппарат или мобильный телефон (смартфон)	Компьютер (ноутбук)			Принтер
		Модули ИСППВР			
		Диагностический	Телемедицинский	Информационно-справочные	
Диагностика		+		+	+
Телемедицина	+	+	+	+	+
Назначения				+	
Поиск клиник, лабораторий				+	
Реабилитация				+	

Таким образом, все структурные элементы АРМ врача-дерматовенеролога взаимосвязаны и эргономически дополняют друг друга для выполнения задач повседневной деятельности, стоящих перед практикующим врачом: диагностики, лечения и непрерывного медицинского образования.

Нами впервые разработана интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений Logoderm и на её основе создано АРМ врача-дерматовенеролога, предусматривающее следующий алгоритм оказания помощи дерматовенерологическим больным: 1) практикующий врач; 2) информационно-справочные модули; 3) диагностический модуль ИСППВР; 4) телемедицинская консультация врача-эксперта.

АРМ также позволяет осуществлять реабилитацию пациентов дерматовенерологического профиля и непрерывное медицинское образование врачей-дерматовенерологов без отрыва их от своих рабочих мест.

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»».
2. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 г. № 364 «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092541/>. – Загл. с экрана.
3. Управление и экономика здравоохранения: учеб. пособие / Под ред. А.И. Вялкова; Вялков А.И., Кучеренко В.З., Райзберг Б.А. и др. – 3-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 576-634.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014615574 от 28 мая 2014 г. – Режим доступа: <http://www1.fips.ru/Archive/EVM/2014/2014.06.20/Index.htm>. – Загл. с экрана.

5. *Раводин, Р.А.* Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений в дерматовенерологии / Р.А. Раводин // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 59-65.

6. *Купеева, И.А.* Телемедицинские системы и защита персональных данных / И.А. Купеева, Р.А. Раводин, А.А. Ефремов и [др.] // Врач и информ. технологии. – 2015. – № 2. – С. 29-35.

Р.А. Раводин

Тел.: 8-911-007-57-86

E-mail: rracad@mail.ru

И.А. Купеева, К.И. Разнатовский, Р.А. Раводин. Разработка автоматизированного рабочего места врача-специалиста в дерматовенерологии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 103-108.

DEVELOPMENT OF AN AUTOMATED WORKPLACE OF THE DOCTOR-SPECIALIST IN DERMATOLOVENEROLOGY

I.A. Kupeeva¹, K.I. Raznatovsky², R.A. Ravodin²

¹ Department of medical education and personnel policy in health care Health Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia

² North-Western state medical University n. a. I.I. Mechnikov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Summary: In the article the questions of creation of the automated workplace (AWP) specialist doctor are considered. On the example of development of the automated workplace of the dermatovenerologist shown its functionality and ways of interacting with other structural elements in the provision of dermatological care to the population. On the basis of the developed automated workplace the algorithm of work of the dermatovenerologist is offered.

Keywords: automated workplace of the doctor-dermatovenerologist, medical decision support systems, distance learning systems, medicine, dermatovenerology.

Authors

R.A. Ravodin

Tel.: 8-911-007-57-86

E-mail: rracad@mail.ru

I.A. Kupeeva, K.I. Raznatovsky, R.A. Ravodin. Development of an automated workplace of the doctor-specialist in dermatovenerology // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 103-108.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ КРИТЕРИЕВ КАЧЕСТВА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ В УСЛОВИЯХ МОДЕРНИЗАЦИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

О.А. Ризаханова, Е.А. Мельникова, В.Н. Филатов, Н.Т. Гончар

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена исследованию оценочных критериев качества образовательных услуг и поиску возможностей влияния результатов анализа этих критериев на оптимизацию процесса обучения. В работе представлен теоретический анализ проблемы оценки качества обучения в условиях модернизации системы дополнительного профессионального медицинского образования в России. Статья содержит материалы ретроспективного анализа анкетирования врачей-слушателей кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением по вопросам, касающимся качества образовательного процесса в рамках курсов повышения квалификации и профессиональной переподготовки. В работе представлен ретроспективный анализ оценки качества обучения на основании методов тестирования по профессиональным компетенциям слушателей. Подходы к изучению учебного процесса, предложенные в исследовании, призваны помочь в объективной оценке готовности производителей и потребителей образовательных услуг в сфере дополнительного профессионального медицинского образования к внедрению новых форм обучения в условиях модернизации профессионального образования в РФ.

Ключевые слова: критерии качества, процесс обучения, повышение квалификации, стандартизированное тестирование, дополнительное профессиональное образование.

Введение

Превращение здравоохранения в наукоёмкий и технологичный сектор экономики, требует высокой профессиональной подготовки врачей [1], а значит внедрение качественно новых подходов к образовательным процессам.

Основные проблемы в области подготовки и переподготовки кадров здравоохранения связаны с изменением условий деятельности системы здравоохранения и влиянием множества факторов на профессиональную деятельность медицинского специалиста, таких как доступность и качество медицинского образования, обеспечение условий труда и жизни, предоставления социальных гарантий и т.д. [2, 3, 4].

Инструментом решения обозначенных проблем государство определило систему непрерывного дополнительного профессионального образования, которая является сегодня основным административным инструментом реализации программ модернизации всей системы образования в рамках Болонской конвенции об унификации системы высшего образования.

При министерстве здравоохранения РФ создан Координационный Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевти-

ческого образования Министерства здравоохранения Российской Федерации был сформирован Приказом Министра здравоохранения РФ № 82 от 18. 02. 2013 с целью координации деятельности и оптимизация сотрудничества Министерства здравоохранения Российской Федерации и профессиональных медицинских организаций в сфере повышения квалификации медицинских кадров, развития организационной структуры и содержания непрерывного медицинского образования, направленных на выполнение Указов Президента от 7 мая 2012 года [5, 6].

Перед Координационным Советом стоит серьезная задача – модернизировать систему дополнительного профессионального образования, сделать его непрерывным, инновационным и отвечающим запросам практического здравоохранения – заявил заместитель Министра здравоохранения, сопредседатель Координационного Совета И. Каграманян.

Для оптимизации процессов реформирования дополнительной профессиональной подготовки врачей необходимы целенаправленные научно-педагогические исследования уже имеющегося опыта традиционных принципов профессионального медицинского образования. Это позволит разработать более эффективные технологии подготовки и переподготовки врачебных кадров,

повышения их квалификации в соответствии с современными требованиями [7, 8].

Цель исследования – поиск эффективных критериев оценки качества образовательного процесса в условиях модернизации дополнительного профессионального образования.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования был произведен ретроспективный анализ итогов тестирования в рамках профессиональных компетенций по специальности и анкетного опроса, обучающихся на кафедре общественного здоровья, экономики и управления здравоохранения врачей-слушателей в рамках циклов повышения квалификации (далее ПК) и профессиональной переподготовки (далее ПП).

Объект исследования – слушатели, обучающиеся на кафедре в рамках циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации за 2015-2016 года.

Для исследования были разработаны стандартизованные анкетные формы для опроса слушателей циклов, а также анализировались результаты стандартизованного тестирования по оценке

профессиональных компетенций. Тестирование осуществлялось перед началом процесса обучения и после его окончания в рамках экзаменационных испытаний. Сравнение данных проводилось t-тестом Стьюдента для количественных значений и долей (связанные совокупности).

Результаты и их обсуждение

За анализируемый период 2015 и 2016 учебных года на кафедре общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением было реализовано 22 учебные программы, из которых 5 программ профессиональной переподготовки, а остальные повышения квалификации, общее количество слушателей, прошедших процесс обучения на кафедре составило 523 человека.

В начале нашего исследования, были проанализированы данные анкетирования врачей-слушателей кафедры за 2015 и 2016 год, на предмет удовлетворенности образовательным процессом. Это позволило оценить усилия по совершенствованию образовательного процесса на кафедре и внедрению новых подходов в методиках преподавания с использованием элементов дистанционного обучения. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка последиplomного обучения врачами-слушателями на циклах повышения квалификации и первичной переподготовки (по 10-балльной шкале) за 2015 и 2016 учебные года (среднее и стандартная ошибка среднего)

Оцениваемый фактор	2015 учебный год (n=238)		2016 учебный год (n=198)	
	Циклы ПК	Циклы ПП	Циклы ПК	Циклы ПП
Качество теоретических основ подготовки	9,00±	9,63±	8,73±	9,12±
Качество практических навыков подготовки	7,32±	7,23±	7,59±	7,97±
Оценка уровня подготовки преподавателей	9,57±	9,82±	9,45±	9,35±
Оценка аудиторий и учебных комнат	6,08±	7,77±	6,60±	8,58±
Качество и доступность специальной учебно-методической литературы	7,16±	8,23±	7,30±	7,98±
Совокупный балл по данной форме обучения	7,82±	8,54±	7,9±	8,6±

Как видно из таблицы совокупный балл по предлагаемым критериям оценки качества образовательного процесса достаточно высок в обеих категориях слушателей (7,82±0,22 и 8,54±0,32 в 2015 году, 7,9±0,18 и 8,6±0,17 в 2016 году), при этом сохраняется люфт для совершенствования образовательного процесса на кафедре. Тем не менее, обучающиеся на циклах профессиональ-

ной переподготовки, по всем критериям оценили процесс обучения выше, чем специалисты, которые уже имеют опыт обучения в дисциплине общественное здоровье и здравоохранение. Предположительно, это связано с тем, что для категории профессиональной переподготовки предлагаемые знания являются новыми, не подкрепленными рутинными практическими навыками в этой спе-

циальности, а значит менее подверженными рациональной критике. На этом основании, можно сделать вывод, что оценка врачей-слушателей циклов повышения квалификации, как специалистов имеющих образовательный опыт в избранной специальности, для нас является более ценной.

Данная методика ретроспективного анализа позволила нам, путем анкетирования выявить проблемные точки образовательного процесса, и соответственно, приложить целевые усилия по исправлению сложившейся ситуации именно в заданном направлении. Так, самые низкие баллы были получены к категории «оценка учебных комнат и аудиторий» ($6,08 \pm 0,63$ и $7,77 \pm 0,52$ в 2015 году), что напрямую связано с дефицитом материально-технических ресурсов кафедры, однако, имея объективное понимание существующей проблемы декларируемое самим потребителем образовательной услуги, это позволяет производителю сделать этот критерий оценки приоритетным и перераспределить имеющиеся ресурсы более эффективно. На примере данного исследования, был получен рост этого показателя и в 2016 году он составил $6,60 \pm 0,26$ и $8,58 \pm 0,19$. Тем не менее, этот критерий остался основным фактором, влияющим на общее снижение совокупного балла оценки качества образовательного процесса.

Самыми высокими баллами был оценен уровень подготовки преподавателей ($9,57 \pm 0,32$ и $9,82 \pm 0,14$ в 2015 году и $9,45 \pm 0,09$ и $9,35 \pm 0,1$ в 2016 году), однако, снижение общего балла пре-

подавания (не достигавшее принятого уровня значимости, $p > 0,05$), согласно опросу, связано с невысокими оценками преподавания практических навыков, относительно теоретических основ. Безусловно, в специальности общественное здоровье и здравоохранение есть особенности практического приложения нормативно-правовых актов в практической деятельности. Основная задача кафедры, в этом направлении, декларировать приоритетность законодательных норм в административной практике врача.

Для более глубокого анализа качества образовательного процесса, наряду с субъективными оценками анкетирования, в исследовании ретроспективно изучались результаты тестирования по специальности до начала обучения и по завершению цикла. В табл. 2 представлены обобщенные результаты подготовки врачей-слушателей в 2015 и 2016 годах.

Изучая итоги образовательного процесса, в работе были выделены категории должностей, приоритетно обучающихся на кафедре, для определения целевых категорий приложения усилий в адаптации предлагаемых программ обучения под разные административные группы.

Из данных таблицы видно, что врачи, занимающие разные административные должности в избранной специальности, обучавшиеся на кафедре, повысили уровень знаний и навыков. Положительная динамика (44% в 2015 г. и 29,8% в 2016 г.) статистически достоверна для всех должностей и в среднем ($p \leq 0,01$).

Таблица 2

Динамика правильных ответов при тестировании слушателей циклов ПП и ПК в 2015 и 2016 гг.

Должность	Число слушателей		В начале цикла, %		В конце цикла, %		Динамика, %	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Главный врач стационара	32	50	32,8	67	86,9	91	48,0**	23**
Главный врач поликлиники	53	44	28,8	52	84	91	56**	37**
Заместитель главного врача	103	73	36	54,1	76,9	82,7	40,9**	28,7**
Врач методист	68	31	51,45	61,6	87,8	89,4	36,3**	27,8**
В среднем	238	198	38,9	58,65	82,2	88,5	44**	29,8**

** - $p < 0,01$

Результаты стартового тестирования показали возросший базовый уровень знаний обучавшихся, занимающих разные должности в меди-

цинских организациях, соответственно с 38,9% в 2015 г. до 58,65% в 2016 г., наиболее высокий базовый уровень демонстрируют специалисты

занимающие должность врача-методиста. А наибольший прирост знаний в исследовании обнаружен в категории должностей главный врач поликлиники, имея самые низкие оценки при базовом тестировании (28,8% в 2015 г. и 52% в 2016 г.) эта категория при итоговом тестировании вышла на общий высокий уровень (84% в 2015 г. и 91% в 2016 г.).

Соотнося полученные результаты тестирования с субъективными оценочными критериями анкетирования, можно предположить, что уровень самообразования и дистанционного самостоятельного обучения вышел на более высокие показатели, о чем свидетельствуют как возросший базовый уровень знаний, так и заявленные анкетные оценочные «критерии-ожидания» предлагаемых программ обучения. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о готовности врачей к самообразованию и более широкому внедрению элементов дистанционного обучения.

Выводы

1. Субъективный метод анкетирования врачей-слушателей, обучающихся на кафедре общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением позволил выявить наиболее проблемные зоны образовательного процесса, оцениваемые потребителем как критерии: «оценка аудиторий и учебных комнат» и «качество и доступность специальной учебно-методической литературы» ($6,60 \pm 0,26$ и $7,30 \pm 0,2$ в 2016 году).

2. Использование, наряду с методом традиционного анкетирования метод ретроспективного сравнительного анализа полученных данных, позволило оценить усилия кафедры в совершенствовании образовательного процесса в проблемных зонах критерий «оценка аудиторий и учебных комнат» вырос с $6,08 \pm 0,63$ и $7,77 \pm 0,52$ в 2015 году до $6,60 \pm 0,26$ и $8,58 \pm 0,19$ в 2016 учебном году.

3. Метод ретроспективного анализа результатов тестирования позволил определить общую положительную динамику результативности образовательного процесса от момента оценки базовых знаний до итоговых оценочных критериев тестирования (44% в 2015 году и 29,8% в 2016 году).

Предложенная, при проведении анализа тестирования, методика деления на группы с учетом профессиональных должностных полномочий, позволила выявить группы с низким базовым уровнем знаний и помогла перераспределить усилия в процессе обучения, для выявленных групп, и добиться самого высокого уровня прироста динамики по результатам ито-

гового тестирования (в группе «главные врачи поликлиники» динамика прироста в 2015 году – 56%, в 2016 году – 37%).

Заключение

Исследование показало, что достаточно лаконичный традиционный метод анкетирования, позволяет эффективно выявить проблемные точки в любом процессе, завязанном на цепочке «производитель - потребитель услуг», а расширяя временные промежутки исследования оценить усилия производителя услуг по совершенствованию процесса производства, в данном случае, образовательных услуг.

Предложенные подходы к изучению учебного процесса, призваны помочь производителям образовательных услуг, в объективной оценке состояния необходимых образовательных ресурсов, а также в совершенствовании методик преподавания, дистанционных и интерактивных форм подготовки.

Литература

1. *Бляхман Л.С.* Национальное здоровье – ключевая проблема новой индустриализации // Проблемы современной экономики, 2015. № 3 (55).

2. *Буравцов В.И.* Современная номенклатура специальностей и особенности последипломного образования / В.И. Буравцов // Мат-лы заседания координационного совета по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / Под ред. О.Г. Хурцилава, А.М. Ли́ла. – СПб.: Издательство СПбМАПО, 2011. – С. 49-56.

3. *Мошетьева Л.К.* Основные направления развития системы непрерывного медицинского образования / Л.К. Мошетьева // Мат-лы заседания координационного совета по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации / Под ред. О.Г. Хурцилава, А.М. Ли́ла. – СПб.: Издательство СПбМАПО, 2011. – С. 35-48.

4. *Кулькина И.В., Торочин Н.А.* Психологические и правовые аспекты проблемы реформирования системы здравоохранения в России // Мир науки, культуры, образования. 2015. № 2. – С. 299-300.

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 февраля 2016 г. № 82н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 г. № 982н "Об утверждении условий и порядка

выдачи сертификата специалиста медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста”.

6. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 597 "О мероприятиях по реализации государственной социальной политики".

7. *Жабоева С.Л., Радченко О.Р.* О необходимости повышения квалификации врачей по про-

граммам профилактики возраст-ассоциированных заболеваний // *Здоровье и образование в XXI веке*, № 7 / том 18 / 2016. С. 104-110.

8. *Пешев Л.П., Ляличкина Н.А.* Проблемы и пути оптимизации последипломного образования врачей в России // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2-24. – С. 5508-5511

О.А. Ризакханова

Тел.: +911-836-85-65

E-mail: Olga.Rizakhanova@szgmu.ru

О.А. Ризакханова, Е.А. Мельникова, В.Н. Филатов, Н.Т. Гончар. Использование оценочных критериев качества для совершенствования образовательных услуг в условиях модернизации дополнительного профессионального медицинского образования // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 109-113.

USING QUALITY EVALUATION CRITERIA FOR EDUCATIONAL SERVICES IMPROVEMENT IN THE CHALLENGING POST-GRADUATE MEDICAL EDUCATION CONDITIONS

O.A. Rizakhanova, E.A. Melnikova, V.N. Filatov, N.T. Gonchar

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article is devoted to the research of evaluation criteria of the educational services' quality and search possibilities of these criteria analysis influence on educational process improvement. The work presents theoretical analysis of the problem of assessment of the quality of education in the conditions of additional professional education system reform in Russia. The article presents data from retrospective analysis of questionnaires from the trainees of the department of Public Health, Economics and Management in Health Care System on the questions, related to the quality of educational process in the frame of the post-graduate training courses and primary professional education. The work presents retrospective analysis of the education quality assessment based on the testing methods of professional competencies of trainees. Approaches towards educational process, proposed in the research, aimed to help in the objective assessment of the readiness of the suppliers and end-users of educational services in the professional medical additional professional education to implement new forms of education in the conditions of the challenging professional education in Russia.

Key words: quality criteria, education process, qualification improvement, standardized testing, additional professional education.

Authors

O.A. Rizakhanova

Tel.: 911-836-85-65

E-mail: Olga.Rizakhanova@szgmu.ru

O.A. Rizakhanova, E.A. Melnikova, V.N. Filatov, N.T. Gonchar. Ement in the challenging post-graduate medical education conditions using quality evaluation criteria for educational services improv // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 109-113.

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-АМИЛОИДНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАСКУЛИТА

В.И. Головкин, О.А. Овдиенко, М.Л. Тихонова, Д.А. Гулак, С.Н. Жулёв

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

В статье приводится собственное наблюдение бета-амилоидного церебрального васкулита (ассоциированного с церебральной амилоидной ангиопатией), его диагностика с использованием МРТ в режиме градиентного эха, иммунологических анализов на содержание сывороточного амилоида, интерлейкина-1, интратекального синтеза антител и иммуносупрессивное лечение метипредом и азатиоприном с положительным результатом.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, бета-амилоидный васкулит, МРТ, интерлейкин-1, сывороточный амилоид А, метипред, азатиоприн.

Введение

Спорадическая форма церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) начинается после 55 лет и характеризуется неврологической симптоматикой, обусловленной наличием рецидивирующих кровоизлияний в головной мозг и когнитивно-мнестическим снижением. Отложение β -амилоида в сосудах может приводить к повышенной ломкости сосудов, что и ведет к разрыву сосудов и внутримозговым геморрагиям. Для этих кровоизлияний характерно отсутствие общемозговых симптомов, из-за чего их ошибочно принимают за лакунарные ишемические инсульты. Нарушенные функции восстанавливаются, а летальные исходы достаточно редкие, по сравнению с кровоизлияниями при артериальной гипертензии. Кроме этого, патогенетически важными являются вторичные воспалительные изменения, как в артериальных стенках, так и периваскулярно, что позволяет назначать кортикостероидную и/или иммуносупрессивную терапию с положительным результатом. Это т.н. ЦАА, ассоциированная с воспалением (CAA-RI – Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation), или бета-амилоидный церебральный васкулит.

Цель работы. Анализ клинического случая бета-амилоидного церебрального васкулита, его своевременной МРТ диагностики и эффективного иммуносупрессивного лечения.

Материал и методы исследования. Наблюдение за течением заболевания у больной на протяжении года с использованием неврологического осмотра, данных медицинских документов, магнитно-резонансной томографии головного мозга, лабораторных показателей, результатов лечения.

Результаты исследования. Больная Д., 55 лет, швея, мать двух взрослых детей, на фоне семейных неприятностей внезапно почувствовала двоение предметов перед глазами, нарушение речи («говорила как с кашей во рту»), затруднение при глотании. Госпитализирована в терапевтическую клинику с диагнозом гипертонический криз (АД 180/100 мм. рт. ст.). Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма. Через 10 дней выписана домой в удовлетворительном состоянии. Через месяц по собственной инициативе обратилась к специалистам для выполнения МРТ головного мозга в связи с беспокоящими головными болями. На серии МР-томограмм в глубинных отделах левой лобной доли выявлен участок глиозных изменений неправильной формы, распространяющийся на область базальных ядер. На T2*hemo ВИ визуализированы диффузные (преимущественно в области базальных ядер) округлые и щелевидные участки отложения гемосидерина за счёт точечных кровоизлияний – наиболее вероятно, проявлений церебральной амилоидной ангиопатии.

Несмотря на эту информацию больной в поликлинике назначен тромбоАсс в дозе 100 мг ежедневно.

Через три месяца больная экстренно госпитализирована с подозрением на ишемический стволочный инсульт. Неврологический статус. Сознание ясное, контакт свободный, предъявляет жалобы на затруднение при глотании пищи, гнусавость голоса, ощущение «каши во рту» при разговоре, двоение предметов перед глазами, «ползание мурашек» по груди и рукам. Похудела за последние полгода на 20 кг (со слов). Объективно: лицо симметрично, зрачки равномерно расширены, фотореакции сохранены.

ны, ограничение подвижности глазных яблок вверх и в стороны, птоз левого верхнего века. Дисфагия. Дисфония. Дизартрия. Небная занавеска провисает с обеих сторон, при фонации мягкое небо поднимается достаточно хорошо. Увуля по средней линии, глоточный рефлекс сохранен, язык показывает по средней линии. Глубокие рефлексы с рук и ног оживлены, на правой стопе симптом «веера». Брюшные рефлексы сохранены без разницы сторон. Мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно. При ходьбе – ахейрокинез в обеих руках. В позе Ромберга устойчива. Менингеальных симптомов нет. При психологическом тестировании – умеренные когнитивные нарушения (MMSE – 27 баллов). В ликворе – олигоклональный IgG.

При МРТ в режиме градиентного эха обнаружены микрогеморрагии, перивентрикулярная демиелинизация, лейкоареоз, кисты в лобных долях (см. рис. 1, 2).

В ЦСЖ – олигоклональный IgG (2-ой тип синтеза по Anderson et al., 1994 [1]).

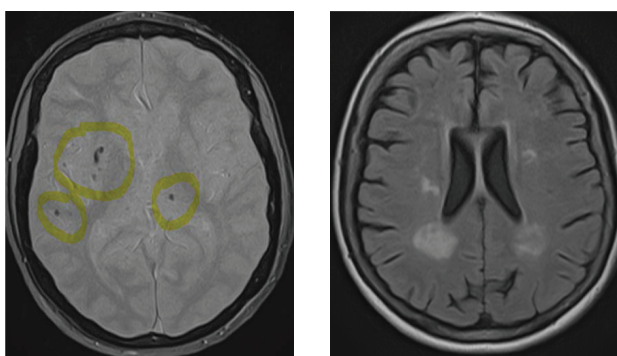


Рис. 1. (слева) МРТ в режиме градиентного эха: множественные внутримозговые микрогеморрагии.

Рис. 2. (справа) МРТ T2 ВИ: очаги перивентрикулярной демиелинизации (наличие «шапочек» и «полосок» по Fazekas F, et. al., 1993 [2]).

Анализ крови на содержание сывороточного амилоида А (САА) и интерлейкина-1 (ИЛ-1 бета): САА – 50 мг/л (при норме – 0,4 мг/л); ИЛ-1 бета – 270,06 пг/мл (при норме – 90,00 пг/мл).

На основании полученных данных (МРТ, анализы крови и ЦСЖ) решено провести курс иммунодепрессивной терапии: метипред по 1000 мг в/в капельно ежедневно № 5 с последующим снижением дозы step by step и присоединением азатиоприна 50 мг 2 раза в сутки в течение 3-х мес.

При осмотре через 3 мес.: жалоб не предъявляет, неврологический статус полностью нормализовался, лечение переносит хорошо. Доза азатиоприна снижена до 50 мг/сут.

Обсуждение. Согласно Бостонским критериям [3] достоверная прижизненная диагностика ЦАА невозможна. Нет и типичных клинических симптомов [4]. При небольших и петехиальных кровоизлияниях заболевание может протекать бессимптомно. Клинически значимые по размеру кровоизлияния у подавляющего числа пациентов могут сопровождаться нарушением когнитивных процессов, зрительного восприятия, функции речи [5]. Кровоизлияния отличаются тем, что они склонны к рецидивам, причем локализация и сторона возникновения последующих кровоизлияний различны. Результативного лечения ЦАА не существует. Однако, важным моментом является возможность сочетания ангиопатии с перивазальным воспалением, указывающая на возможность терапии [6]. Выявление в сыворотке повышенного содержания амилоидного белка (САА) и его триггера провоспалительного цитокина ИЛ-1 бета соответствовало наличию хронического воспаления. Больная Д. страдала ещё и бронхиальной астмой, что также наводило на мысль о наличии иммуноопосредованного воспаления. Выявление интратекального синтеза антител окончательно склонило нас к диагностике церебрального васкулита, а данные МРТ не оставляли сомнения в его амилоидном происхождении.

Заключение

Таким образом, при подозрении на церебральную амилоидную ангиопатию целесообразно исследовать ликвор с помощью изоэлектрофокусирующего электрофореза с иммуноблоттингом иммуноглобулинов в параллельных пробах цереброспинальной жидкости и сыворотки крови, что позволяет диагностировать ЦАА-ассоциированный васкулит и назначить эффективную иммунодепрессивную терапию.

Литература

1. Andersson M. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report / Andersson M., Alvarez-Cermeno J., Bernardi G // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1994. – V. 57. – P. 897-902.
2. Fazekas F. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities/ Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. // Neurology. – 1993. – № 43. – P. 1683-89.
3. Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy. Prospects for clinical diagnosis and treatment. / Greenberg S.M. // Neurology, 1998. – V. 51. – P. 690-694.

4. *Калашникова Л.А.* Церебральная амилоидная ангиопатия. / Л.А. Калашникова // Ж. невролог. и психиатр., 2008. – Т. 108. – В. 9. – С. 86-90.

5. *Мирсадыков Д.А.* Клиническое наблюдение «вероятной» амилоидной ангиопатии головного мозга/ Д.А. Мирсадыков, М.М. Абдумажитова,

И.А. Арифжанов // Вопр. нейрохир., 2013. – 1. – С. 46-52.

6. *Kinnecom C.* Course of cerebral amyloid angiopathy – related inflammation/ C. Kinnecom, M.H. Lev, L. Wendell et al. // Neurology, 2007. – V. 68. – P. 1411-1416.

В.И. Головкин

E-mail: golovkin@hotmail.com

Головкин, О.А. Овдиенко, М.Л. Тихонова, Д.А. Гулак, С.Н. Жулёв. Случай эффективного лечения бета-амилоидного церебрального васкулита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 114-116.

EFFICIENT TREATMENT TO BETA-AMYLOID VASCULITIS

V.I. Golovkin, O.A. Ovdienko, M.L. Tikhonova, D.A. Gulak, S.N. Zhulev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article contains own observation beta-amyloid cerebral vasculitis (associated with cerebral amyloid angiopathy), a diagnosis using the MRI gradient echo mode, immunoassays for the maintenance of serum amyloid, interleukin-1, intrathecal antibody synthesis and immunosuppressive treatment metipred and azathioprine positive result.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, beta-amyloid vasculitis, MRI, interleukin-1, serum amyloid A, metipred, azathioprine.

Autors

V.I. Golovkin

E-mail: golovkin@hotmail.com

V.I. Golovkin, O.A. Ovdienko, M.L. Tikhonova, D.A. Gulak, S.N. Zhulev. Efficient treatment to beta-amyloid vasculitis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 114-116.

ЭКСТРАПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОГО СЛУЧАЯ

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, И.М. Ефимов, О.И. Тимонина, Ю.О. Гарьшина

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

В статье приводится собственное клиническое наблюдение редкой формы демиелинизирующего заболевания головного мозга – экстрапонтинного миелолиза, особенностью которого явилось выявление интратекального синтеза лёгких цепей иммуноглобулинов.

Ключевые слова: экстрапонтинный миелолиз, свободные лёгкие цепи лямбда в спинно-мозговой жидкости, эффективность глюкокортикоидной терапии.

Введение

Понтинный миелолиз впервые был описан в 1959 г. Р. Адамсом при печёночной интоксикации алкоголем [1]. В дальнейшем миелолиз обнаружен не только в мосту, но и в других областях мозга: ножках мозга, зрительном бугре, мозолистом теле, т.н. экстрапонтинный миелолиз (ЭПМ) [2]. Во всех случаях зарегистрированы колебания электролитного состава крови: гипонатриемия, приводившая к осмотическим сдвигам. Натриевая теория предполагает, что дестабилизация специфической натрийзависимой транспортной системы приводит к утрате способности транспортировать инозитол – исходное соединение, необходимое для образования миелина. Это позволило определить заболевание как осмотический демиелинизирующий синдром [3]. Клиническая картина разнообразна. Для диагностики используются радиологические методы нейровизуализации, определение активности печёночных ферментов [4]. Лечение проводится кортикостероидами с положительным результатом. Однако, в целом, вопросы клиники, диагностики и лечения миелолиза разработаны недостаточно, что требует постоянного анализа редко встречающихся случаев этой формы демиелинизации.

Цель работы: сопоставление собственного наблюдения с данными литературы и определение особенностей клиники, диагностики и нейровизуализации экстрапонтинного миелолиза.

Материал и методы. История болезни больной С., данные МРТ, результаты биохимических, иммунологических анализов крови и СМЖ. Сопоставление данного наблюдения с аналогичными случаями, описанными в зарубежной и отечественной литературе.

Результаты исследования. Больная С., 32 лет, родилась в семье железнодорожника, об-

разование среднее, страховой агент. Считает себя больной с начала февраля 2017 года, когда на следующий день после бытового (день рождения) употребления неизвестного алкогольного напитка появилась тошнота, рвота, общая слабость. Ещё через несколько дней появились разбитость, недомогание, снижение концентрации внимания и памяти на текущие события, утрата работоспособности. При обследовании по месту жительства (крупная железнодорожная станция Ленинградской области) 15.02.17 обнаружены МРТ-очаги в области мозолистого тела и таламуса демиелинизирующего характера. В СМЖ – цитоз – 3 кл, белок – 0,33 г/л. Переведена в клинику для дообследования в состоянии апатии, тревожности и эмоциональной неуравновешенности. Жаловалась на снижение памяти, нарушение сна. В анамнезе жизни – девиации поведения: курит со школьных лет, в быту часто употребляет алкогольные напитки (дешёвое вино), первый аборт в 17 лет, первое замужество в 20 лет, роды в 21 год, развод «по несходству характеров», второе замужество в 27 лет, роды в 28 лет. В младшем школьном возрасте - операция на левой грудино-ключично-сосцевидной мышце по поводу врожденной кривошеи. Со старших школьных лет отмечает периодическое повышение АД до 150/90 мм. рт. ст., головные боли мигренозного характера.

При неврологическом осмотре выявлен горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм, усиливающийся при крайних отведениях глаз в обе стороны, симптомы орального автоматизма, двусторонние кистевые симптомы Россоломо, Бехтерева, Жуковского, слева – положительный симптом Якобсона-Ласка, анизорефлексия глубоких рефлексов S>D, непостоянный симптом Бабинского слева, кожные брюшные рефлексы S<D.

Биохимический анализ крови от 17.02.2017

Название теста	Результат	Норма	Ед.изм.
АЛТ	199	0 – 42	ед./л
АСТ	144	0 – 42	ед./л
ГГТП	303	5 – 39	ед./л

Коэффициент Даритаса = 0,72.

Иммунохимический анализ крови от 22.02.2017

Название теста	Результат	Норма	Ед. изм.
Медь	19,0	12,6 – 24,4	мкмоль/л
Церулоплазмин	631	200 – 440	мг/л

Электролиты крови от 26.02.2017:

Калий прим.: L	3,21	3,5 – 5,1	mmol/L
Натрий	143,1	135 – 148	mmol/L
Хлориды прим.: L	97,2	98 – 107	mmol/L
Кальций ионизированный прим.: LL	1,02	1,12 – 1,32	ммоль/л

Осмолярность плазмы крови - 288,266 мосм/л.

Иммунометрическое определение свободных лёгких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (мкг/мл)

Каппа (СМЖ)	0,03	0-0,5
Каппа (сыв)	8,8	3,36-27,3
Лямбда (СМЖ)	0,07	0-0,001
Лямбда (сыв)	6,88	3,6-26,6

Примечание: левый столбик цифр – СЛЦ у пациентки; правый – референсные значения.

С помощью изоэлектрофокусирования определён 4 тип синтеза олигоклонального IgG.

Лабораторные исследования ликвора по выявлению специфических фрагментов ДНК герпетических вирусов (VEB, CMV, HSV 1, 2, HHV, HHV8) методом ПЦР оказались отрицательными.

УЗИ органов брюшной полости от 22.02.17: ПЕЧЕНЬ не увеличена. Контур ровный, четкий. Структура однородная. Эхогенность обычная. Сосудистый рисунок сохранен. Затухание ультразвукового сигнала не выявлено. Очаговых образований не выявлено.

Консультация гепатолога от 01.03.17: Заключение: Хронический криптогенный гепатит. ДЖВП. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатогенному типу. Гастродуоденит.

ЭКГ от 20.02.2017: Синусовый ритм, тахикардия с ЧСС 127 уд/мин. Начальная гипертрофия ЛЖ.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 22 балла, при норме 30 (Z. Nasreddine MD Version 7.1) [5].

МРТ Т1, Т2, ДВИ: на серии МРТ головного мозга получены изображения суб- и супратенториальных отделов. Расширены периваскулярные пространства пенетрирующих сосудов на уровне базальных ядер, в проекции гиппокампов, в перивентрикулярном белом веществе на уровне задних отделов тел боковых желудочков. В задне-медиальных отделах таламусов симметрично выявляются зоны патологической интенсивности МР сигнала, гиперинтенсивного на Т2 ВИ и в ИП FLAIR, слабогипоинтенсивных на Т1 ВИ с достаточно чёткими контурами размерами 7,5 x 4,8 мм на ДВИ эти же участки с повышением сигнала. На отсроченных изображениях отмечается минимальное контрастное усиление на Т1 FAT, SAT FAT в основании участков структурных изменений вследствие нарушения ГЭБ (Рис. 1).

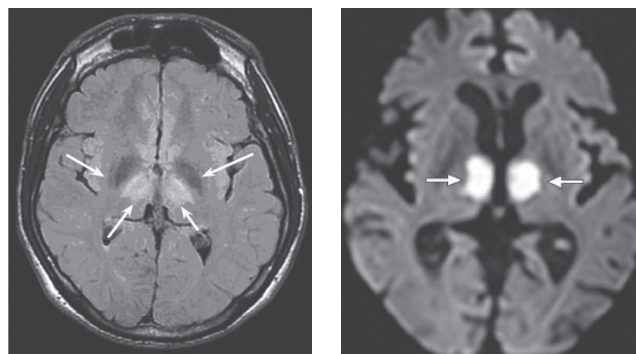


Рис. 1. Симметричная демиелинизация зрительных бугров – симптом «крыльев летучей мыши» (гипоинтенсивный сигнал) МРТ Т1 ВИ (слева) и парамедианное поражение таламуса (гиперинтенсивный сигнал) МРТ в режиме ДВИ

Проведённое обследование выявило гиперферментемию печёночных ферментов, симметричное поражение таламусов, гиперлямбда-глобулинорахию, что позволило диагностировать экстрапонтинный миелинолиз в фазе воспалительной демиелинизации и назначить глюкокортикоидную терапию

Лечение метипредом в/в капельно по 1000 мг/сут. № 5 (пульс-терапия), кортексином в/м 10 мг/сут. № 10, эссенциале пер ос существенно улучшило состояние. Больная выписана на работу.

Обсуждение

Anamnesis vitae, morbi et obusus in baccho производят впечатление обсессивно-компульсивной личности с неполноценностью гиппокампажно-эпителиальной коры. Некоторые авторы, между прочим, находят, что повышение

церулоплазмина крови (феррооксидазы), выявленное в нашем случае, характерно для таких расстройств [6]. Особенности «работы» теста трех ферментов (ГГТ-АСТ-АЛТ) и теста изолированной гиперферментемии гамма-глутамин-трансферазы (ГГТ) заключаются в том, что они выявляют хроническое бытовое пьянство, а при единичных эпизодических употреблении алкоголя, даже перед исследованием, колебаний ГГТ не обнаруживается [7]. 4 тип синтеза IgG, как известно, характерен для процессов с вовлечением гемато-энцефалического барьера. Учитывая отсутствие инфекционного процесса у С. и наличие определенной гиперферментемии можно диагностировать гепатогенную энцефалопатию у преморбидно отягощенного субъекта. Наше наблюдение ЭПМ с нормальной осмолярностью плазмы крови совпадает с данными других авторов [8], но впервые выявляет возможность иммунологического воспаления, в то время как обычно считается, что ЭПМ не сопровождается воспалительной реакцией, что и отличает эту форму демиелинизации от демиелинизации при рассеянном склерозе (РС) [9]. Однако, и здесь сохраняются отличия, т.к. при РС имеет диагностическое значение гиперкапсаглобулинемия [10], а в нашем случае обнаружено некоторое преобладание содержания в ликворе СЛЦ лямбда.

Вывод

Экстрапонтинный миелолиз представляет собой форму демиелинизации, не исключаящую иммунновоспалительного компонента, что и определяет эффективность глюкокортикоидной терапии.

Литература

1. Adams RD. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alco-

holic and malnourished patients / RD. Adams, M. Victor, EL. Mancall // Archives of Neurology and Psychiatry, 1959. – V. 81 (2). – P. 154-172.

2. Стаховская Л.В. Центральные и экстрапонтинные миелолизы / Л.В. Стаховская, Л.Г. Ерохина, Н.Н. Лескова, Л.В. Губский // ЖНИП, 2000. – 100. – В. 2. – С. 55-58.

3. Norenberg M.D. A hypothesis of osmotic endothelial injury. A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis/ M.D. Norenberg // Arch Neurol, 1983. – V. 40. – P. 66-69.

4. Rosenbloom S. Evolution of central pontine myelinolysis on CT / S. Rosenbloom, D. Buchholz, A.J. Kumar et al. // Am J Neuroradiol, 1984. – V. 5. – P. 110-112.

5. Cumming T.B., Bernhardt J., Linden T. The Montreal cognitive assessment short cognitive evaluation in a large stroke trial. Stroke 2011; 42: 2642-2644.

6. Virit O. High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: a case control study/ O. Virit, S. Selek, M. Bulut, et al. // Behav. Brain Funct. 2008. – V. 18. – № 4. – P. 52.

7. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for Clinicians/ E.G. Giannini, R. Testa, V. Savarino // Canadian Medical Association Journal (CMAJ). – 2005. – Vol. 172. – P. 367-379.

8. Макаров А.Ю. Синдром центрального понтинного миелолиза/ А.Ю. Макаров, Д.В. Гуревич, А.А. Прохоров, В.Г. Помников и др. // Неврологический журнал, 2010. – № 5. – С. 20-25.

9. Волкова Э.Ю. Центральные и экстрапонтинные миелолизы у подростка / Э.Ю. Волкова, М.Ю. Бобылова, А.А. Алиханов и др. // ЖНИП, 2008. – № 2. – С. 51-53.

10. Fischer C. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal immunoglobulin synthesis./C. Fischer, B. Arneith, J. Koehler et al. // Clin Chem., 2004. – V. 50. – P. 1809-1813.

С.В. Лобзин
Sergei.Lobzin@szgmu.ru

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, И.М. Ефимов, О.И. Тимонина, Ю.О. Гарышина. Экстрапонтинный миелолиз: клинико-иммунологические особенности одного случая // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 117-120.

EXTRAPONTINE MYELINOLYSIS:
CLINICAL AND IMMUNOLOGY FEATURES ONE CASE

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, I.M. Ephyimov, O.I. Timonina, J.O. Garishina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article presents clinical observation of a rare form of demyelinating diseases of the brain – extrapontine of myelinolysis, a feature which was detection of intrathecal synthesis of light chains of immunoglobulins.

Keywords: extrapontine myelinolysis, free light chain lambda in cerebrospinal fluid, the efficacy of glucocorticoid therapy.

Authors

S.V. Lobzin

E-mail: Sergei.Lobzin@szgmu.ru

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, I.M. Ephyimov, O.I. Timonina, J.O. Garishina. Extrapontine myelinolysis: clinical and immunology features one case// Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 117-120.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.В. Никифоренко, Э.Л. Латария, К.О. Шарвадзе, С.А. Дадалов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме: дивертикулярная болезнь толстой кишки является часто встречающимся заболеванием кишечника. Широкое распространение этого патологического состояния, особенно среди пациентов старших возрастных групп, обусловлено особенностями рациона питания в странах, причисляемых к развитым. В современных условиях клиницист чаще сталкивается с осложненными формами дивертикулярной болезни, в ряде случаев требующих срочного хирургического вмешательства. Впрочем, частота диагностических ошибок на фоне осложненного течения дивертикулярной болезни может достигать значительных величин. Приведен клинический случай, свидетельствующий о существенных трудностях, возникающих при диагностике и хирургическом лечении поздних осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дивертикулез толстой кишки.

Дивертикулез ободочной кишки является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний кишечника [1, 2, 3] и его можно смело назвать болезнью современного человека. Частота встречаемости данного заболевания выше в тех популяциях, где употребляют пищу с недостаточным содержанием растительных волокон, прежде всего в развитых странах. Причины и механизмы развития дивертикулов индивидуальны для каждого из отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и зависят от многих факторов. Но отмечено, что заболеваемость увеличивается с возрастом и, как правило, выявляется у лиц старше 60-80 лет [4, 5, 6, 7].

При этом, клинические проявления могут варьировать от чувства незначительного дискомфорта до резких болей в животе, а при тяжелых воспалительных осложнениях проявляться профузными кишечными кровотечениями, которые отмечаются у 20-25% пациентов [8, 9, 10].

В отечественной и зарубежной литературе активно используется термин дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки и, многими авторами трактуется как дивертикулез с клиническими проявлениями [4, 11]. Однако, термин "дивертикулярная болезнь" (ДБ) обозначает наличие дивертикулов в одном из отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Довольно часто термин ДБ используется как синоним понятия "дивертикулез" что, по мнению некоторых исследователей, не отражает истинной сути заболевания и предлагается разграничивать эти понятия. Так, N. Malik [12] понимает под ДБ толстой кишки заболевание, включающее три мультифакторных состояния: дивертикулез,

дивертикулит, дивертикулярное кровотечение. Следует отметить, что каждое из этих состояний, по мнению автора, имеет свой набор симптомов и методов лечения. Но большинство исследователей продолжают относить дивертикулит и дивертикулярное кровотечение к осложнениям дивертикулеза, тем самым ставя знак равенства между понятиями ДБ и "дивертикулез". Также следует отметить, что у подавляющего большинства (95%) пациентов наблюдается поражение сигмовидной кишки [13, 14, 15], а диагностика, как правило, является следствием исключения опухолевой патологии толстой кишки во время эндоскопического исследования.

Осложненное течение ДБ наблюдаются у 10-25% пациентов. Как правило, это острые воспалительные осложнения, такие как острый дивертикулит, острый воспалительный паракишечный инфильтрат и перфорация дивертикула с развитием перитонита [3, 9, 10, 16]. На фоне осложненного течения ДБ диагностические ошибки возникают в 60-90% наблюдений [10]. Основной причиной столь высокой частоты диагностических ошибок, вероятно, является быстрый и хороший эффект консервативной терапии с последующим отказом от обследования. Однако рецидивы воспаления отмечаются у 16-87% пациентов, а развитие в последующем жизнеугрожающих осложнений у 15-23% [4, 7, 13, 14]. Яркой иллюстрацией закономерности развития осложнений и трудностей диагностики у больных с дивертикулярной болезнью является следующее клиническое наблюдение из собственной практики.

Пациентка К., 58 лет, поступила в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова СЗГМУ

им. И.И. Мечникова 26. 04. 2016 г. в экстренном порядке с признаками кишечного кровотечения с легкой степенью кровопотери, которое было остановлено консервативными мероприятиями. Из анамнеза заболевания удалось установить, что в одном из лечебных учреждений Санкт-Петербурга пациентке выполнялась экстренная лапаротомия с формированием двухствольной трансверзостомы (29. 07. 2015 г.) в связи с образованием ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненным острой кишечной непроходимостью. Была обследована – неоднократно выполнялась фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией образования. По данным гистологического заключения в биопсийном материале данных за атипию не получено, но отмечены признаки выраженного реактивного воспаления. После чего пациентке эмпирически был назначен Салофальк в лечебной дозировке. На фоне проводимой терапии в амбулаторном режиме, через 7 месяцев после оперативного вмешательства пациентка повторно оперирована по экстренным показаниям – выполнено вскрытие и дренирование внутрибрюшного абсцесса (26. 02. 2016 г.), после чего сформировался толстокишечный свищ.

На момент госпитализации в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова у пациентки имеется функционирующий толстокишечный свищ, а также пальпируется объемное образование ректосигмоидного отдела толстой кишки неустановленной природы.

Учитывая данные анамнеза и клиническую картину кишечного кровотечения, в условиях клиники больная была обследована. Выполнена ректороманоскопия при которой выявлено циркулярное сужение просвета сигмовидной кишки на расстоянии 25,0 см от аноректальной линии. При фиброколоноскопии через трансверзостому в правой половине толстой кишки патологических образований не выявлено, а осмотр отводящей петли доступен только до середины сигмовидной кишки, дальше эндоскоп не проходит. При исследовании биопсийного материала из области циркулярного сужения просвета сигмовидной кишки: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с очаговой реактивной гиперплазией бокаловидных клеток, густой лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с формированием лимфоидных фолликулов. Злокачественный рост в представленном материале не выявлен.

Выполнена СКТ органов брюшной полости и малого таза по результатам которой обнаружено объемное образование, занимающее фак-

тический весь малый таз размерами 18,0 x 10,0 x 14,0 см. Регионарные лимфоузлы не увеличены, отдаленных депозитов нет.

Учитывая анамнез, клиническую картину, а также инструментальные данные высказано предположение о дивертикулярной природе образования толстой кишки и сформулирован предоперационный диагноз: «Дивертикулярная болезнь. Дивертикулез сигмовидной кишки, осложненный дивертикулитом, перфорацией (?) с формированием абсцесса и рубцово-воспалительной стриктуры сигмовидной кишки (?). Функционирующий толстокишечный свищ. Кишечное кровотечение». Выставлены показания к оперативному лечению. После лапаротомии и рассечения спаек в левой подвздошной области выявлен каменистой плотности конгломерат размерами 20,0 x 10,0 x 15,0 см. состоящий из передней брюшной стенки, ректосигмоидного отдела толстой кишки, нескольких петель тонкой кишки, а также дна мочевого пузыря. При отделении конгломерата от передней брюшной стенки вскрылся абсcess, выделилось ~10,0 мл жидкого гноя (посев – *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*). Затем, с выраженными техническими трудностями, преимущественно острым путем, учитывая хрящевую плотность тканей, произведена мобилизация единым блоком участка тонкой кишки, ректосигмоидного отдела толстой кишки вместе с дном мочевого пузыря. Задняя стенка последнего ригидна, с выраженными воспалительными изменениями. Мобилизованный конгломерат резецирован (рис. 1).

Далее, поочередно ушит резецированный мочевой пузырь, сформирован тонко-тонкокишечный анастомоз, устранена трансверзостома с формированием толсто-толстокишечного анастомоза и выполнена сигмостомия. Брюшная полость санирована и дренирована.

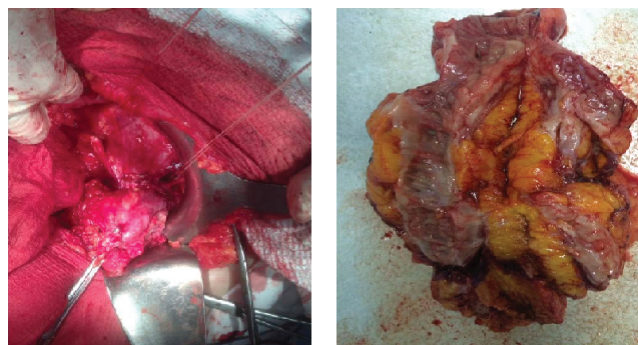


Рис 1. Этап операции и резецированный препарат

По данным гистологического заключения – признаки хронического сигмоидита умеренной активности.

Несмотря на проводимую антибактериальную, инфузионную и противоязвенную терапию послеоперационный период осложнился: развитием гидронефроза справа, на фоне обтурации устья правого мочеточника баллоном катетера Фоллея, присоединившейся инфекцией мочевыводящих путей, а также микронесостоятельностью швов мочевого пузыря с образованием ограниченной полости 33,0 x 30,0 мм кверху и кпереди от мочевого пузыря (по данным СКТ живота и малого таза). Вскрыта и дренирована серома в области иссеченной трансверзостомы. После удаления мочевого катетера на 15 сутки выполнена ретроградная цистография, на которой при тугом заполнении мочевого пузыря определяется дефект швов со свободным выходом контраста в ограниченную полость ~ 3,0 x 2,0 см, свободно сообщающуюся с мочевым пузырем, выхода контраста за пределы полости нет. Больная не лихорадит. В лабораторных показателях выраженных изменений не отмечено. Срединная рана в области вскрытой серомы выполнена грануляциями, заживает вторичным натяжением.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 34-е сутки после оперативного вмешательства с рекомендациями по дальнейшему лечению.

Приведенный клинический случай свидетельствует о значительных трудностях, возникающих при диагностике и хирургическом лечении поздних осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. При этом вынуждено приходится расширять объем оперативного вмешательства, что всегда чревато развитием жизнеугрожающих осложнений.

Литература

1. Воробьев, Г.И. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / Г.И. Воробьев, Ю.М. Панцырев, А.П. Жученко и др. // Новости колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 49-49.
2. Floch, M.H. Management of diverticular disease is changing / M.H. Floch, J.A. White // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 20. – P. 3225-3228.
3. Simpson, J.A. Patterns of pain in diverticular disease and the influence of acute diverticulitis / J.A. Simpson, K.R. Neal, J.H. Scholefield, R.C. Spiller // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15, № 9. – P. 1005-1010.

4. Тимербулатов, В.М. Лечебная тактика при дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, А.М. Меньшиков и др. // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 48-51.

5. Delvaux, M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention / M. Delvaux // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18 (suppl. 3). – P. 71-74.

6. Jun, S. Epidemiology of diverticular disease / S. Jun, N. Stollman // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 529-542.

7. Murray, C.D. Medical management of diverticular disease / C.D. Murray, A.V. Emmanuel // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 611-620.

8. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии / Г.И. Воробьев // Ростов-на-Дону : изд. Феникс, 2001. – С. 294-308.

9. Buchanan, G.N. Diverticulitis / G.N. Buchanan, N.J. Kenefick, C.R. Cohen // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 635-647.

10. Fearnhead, N.S. Clinical features and differential diagnosis of diverticular disease / N.S. Fearnhead, N.J. Mortensen // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 577-593.

11. Тимербулатов, В.М. Хирургическая тактика при остром дивертикулите ободочной кишки / В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, В.М. Лопатин и др. // Сов. мед. – 1989. – № 10. – С. 91-93.

12. Malik, N. Diverticulitis, Diverticulosis and Diverticular Bleeding – Managing these Afflictions of the Colon / N. Malik // Geriatrics and aging 2000; 3 (2): 4–40.

13. Ambrosetti, P. Sigmoid diverticulitis: when and to whom should an elective colectomy be offered? / P. Ambrosetti // Ann. Chir. – 2002. – Vol. 127, № 6. – P. 413-415.

14. Chapman, J.R. Diverticulitis: A progressive disease?: Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? / J.R. Chapman, E.J. Dozois, B.G. Wolff et al. // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243, № 6. – P. 876-883.

15. Hoffmann, R.M. Diverticulosis and diverticulitis / R.M. Hoffmann, W. Kruis // Internist (Berl). – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 671-683.

16. Mueller, M.H. Long-term outcome of conservative treatment in patients with diverticulitis of the sigmoid colon / M.H. Mueller, J. Glatzle, M.S. Kasperek et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17, № 6. – P. 649-654.

Б.В. Сигуа
Тел.: 8-911-197-93-43
E-mail: dr.sigua@gmail.com

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.В. Никифорова, Э.Л. Латария, К.О. Шарвадзе, С.А. Дадалов. Особенности хирургического лечения поздних осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. — 2017. — Т. 9. — № 2. — С. 121-124.

FEATURES OF COLON DIVERTICULOSIS LATE COMPLICATIONS SURGICAL TREATMENT

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, A.V. Nikiforenko, E.L. Latariya, K.O. Sharvadze, S.A. Dadalov
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Summary: diverticular disease of the colon is frequent bowel disease. Wide spread of this pathology, especially among elderly patients, is caused by characteristics of the diet in developed countries. In modern conditions the clinician is faced with the complicated forms of diverticular disease, in some cases requiring urgent surgical intervention. However, the frequency of diagnostic errors on the background of complicated diverticular disease can reach significant values. A clinical case, indicating the significant difficulties, appearing while diagnosis and surgical treatment of diverticular disease late complications is exemplified.

Keywords: diverticular disease, diverticulosis of the colon.

Authors

B.V. Sigua
Tel.: 8-911-197-93-43
E-mail: dr.sigua@gmail.com

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, A.V. Nikiforenko, E.L. Latariya, K.O. Sharvadze, S.A. Dadalov. Features of colon diverticulosis late complications surgical treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. — 2017. — Т. 9. — № 2. — P. 121-124.

ДИРОФИЛЯРИОЗ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ЗОНЕ УМЕРЕННОГО КЛИМАТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.Г. Зумбулидзе, В.М. Хокканен, Ф.О. Касымов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В последние годы выявлена стойкая тенденция увеличения числа инфицированных дирофиляриозом животных и человека в зоне умеренного климата. В статье представлены четыре клинических наблюдения офтальмодирофиляриоза, диагностированных в Уральском и Северо-Западном округах РФ. При паразитологическом исследовании во всех случаях идентифицирована неполовозрелая самка *Dirofilaria repens*.

Ключевые слова: дирофиляриоз, трансмиссивный, человек, распространение, Россия, ареал, *Dirofilaria Repens*, *Dirofilaria Immitis*.

Дирофиляриоз – единственный в умеренных широтах трансмиссивный гельминтоз [1, 2], характеризующийся медленным развитием и длительным хроническим течением. До середины прошлого века в мире зафиксированы немногочисленные наблюдения случаев этого гельминтоза у человека, но в последующие пятьдесят лет их число резко возросло. Так, с 1995 по 2000 гг. описано 372, а к 2003 году уже 782 случая инвазии в 25 странах.

В Российской Федерации заболевание длительно считалось редким и эндемичным для южных регионов нашей страны [4]. С конца 1990-х годов прошлого века отмечался рост диагностированных случаев дирофиляриоза у людей и повышение внимания к этой проблеме. В 2003 г. гельминтоз был включен в СанПиН 3.2.133303 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации», а в 2004 г. главным санитарным врачом РФ Онищенко Г.Г. утверждены методические рекомендации МУЗ.2.188004 «Профилактика дирофиляриоза» [5].

Анализ заболеваемости последних лет показал, что с возрастающей частотой болезнь наблюдается в областях с умеренным климатом (Московская, Тульская, Рязанская, Липецкая области, Урал, Башкортостан и др.). Есть сообщения о случаях дирофиляриоза в Саратовской, Самарской, Нижегородской областях, республике Калмыкия и даже в Сибири [1, 2, 4, 6, 7, 8, 9]. К началу 2014 г. на территории 42 субъектов РФ зарегистрировано 850 человек, инвазированных *D. repens* [2]. Очаги инвазии в зоне умеренного климата выявлены вплоть до 55-57° с. ш., хотя ещё два десятилетия назад северной границей заболевания считалось 53-54° с. ш. [9]. Таким образом, в настоящее время имеется тенденция не

только к росту данной патологии, но и к расширению ее ареала в северные регионы.

Возбудитель относится к классу круглых червей (Nematoda). Механизм заражения трансмиссивный. Патогенными для человека являются виды *D. Repens* и *D. Immitis*, молочного цвета (рис. 1). Половозрелые живородящие особи *D.*

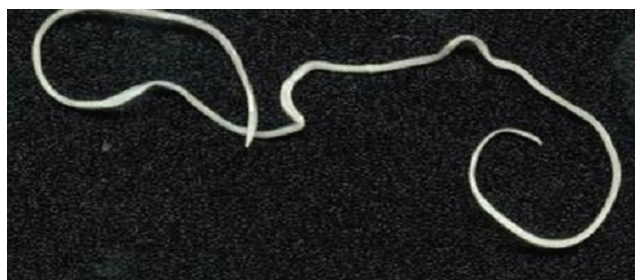


Рис. 1. Половозрелая самка *Dirofilaria Repens*

repens (13-15 см) и *D. immitis* (18-30 см) ежедневно рожают в кровь окончательных хозяев (псовых и кошачьих) около 30 тыс. личинок – микрофилярий, длиной 0,22-0,30 мм (рис. 2), которые с током крови и лимфы могут проникать в любые органы и ткани. Переносчики и промежуточные хозяева – кровососущие насекомые. Наибольшая пораженность личинками выявлена у комаров рода *Aedes*, *Culex* и *Anopheles* [5]. Микрофилярии с кровью попадают в кишечник, затем в полость тела комара, где за 10-15 дней при определенных условиях (температуре воздуха 20-25°С и влажности более 60%) созревают в мальпигиевых сосудах до инвазионной стадии [10]. Личинки скапливаются в слюнных железах насекомого, откуда после укуса активно внедряются в кожу животного или человека для дальнейшего развития (рис. 3). Человек явля-

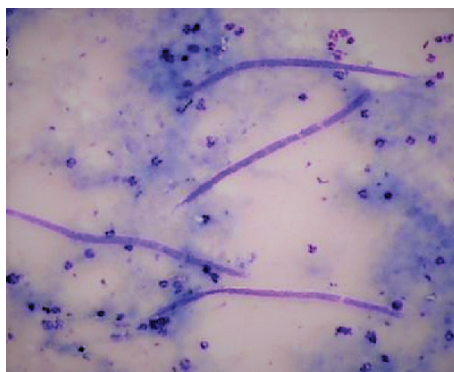


Рис. 2. Микрофилярии в мазке крови собаки

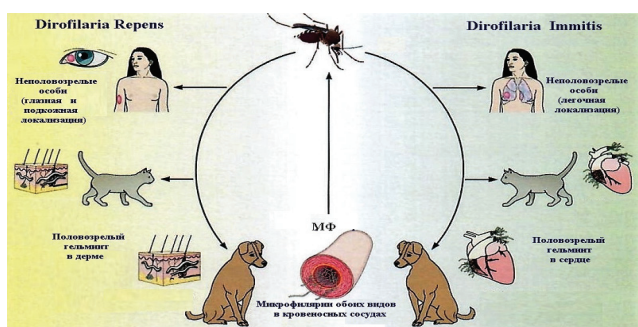


Рис. 3. Схема жизненного цикла *D. repens* и *D. immitis*; МФ – микрофиляремия

ется случайным («тупиковым») хозяином для дирофилярий, так как большинство личинок попадающих в кровь, погибает. Паразитирует, как правило, один гельминт, обычно неполовозрелая самка (99,7%) [5].

Инфицирование чаще происходит летом, в сельских местностях, где есть популяции комаров и зараженные животные. Росту передачи инвазии от диких плотоядных к домашним животным способствует увеличение числа бродячих животных и их миграция. В городских условиях возможно круглогодичное заражение человека «подвальными» комарами рода *Culex* в [5]. Поражённость городских собак дирофиляриозом по России – от 3,6 до 30% (в школах служебного собаководства, приютах для собак и др.) [4, 11]. Согласно отдельным данным, даже в регионах, где пока что не было зафиксировано ни одного случая дирофиляриоза человека, частота заболевания собак достигает 11% [4].

Значительная часть случаев инвазии человека проходит под различными диагнозами непаразитарной этиологии. Чаще других отмечают поражения глаз (50% случаев) и подкожные образования [6, 8]. Проявления заболевания зависят от локализации и последующей мигра-

ции гельминтов в тканях или внутренних органах [3, 7, 9, 12]. Первый симптом – уплотнение (с момента инвазии до образования которого проходит от месяца до двух лет), в области которого беспокоит зуд и жжение разной степени выраженности. Характерный признак – подвижность паразита (ощущение «шевеления или ползания») отмечается у 10-40% больных. При глазной форме дирофиляриоза обычно паразитирует в подкожной клетчатке века или под конъюнктивой с образованием гранулемы и отека [12, 13, 14]. Характерны гиперемия кожи век, птоз и блефароспазм. Веки резко отечны, пастозны, малоподвижны, отмечается зуд разной интенсивности, боль в покое и при пальпации. Развивается конъюнктивит, сопровождающийся сильными жгучими болями, слезотечением и зудом из-за перемещений гельминта. Конъюнктива отечна, гиперемирована, иногда через нее видно извитое тело червя. В ряде случаев, при локализации в подкожной клетчатке возникает ограниченная припухлость с маловыраженными воспалительными явлениями [3, 10, 15]. Поражение глазницы проявляется образованием гранулемы вокруг гельминта, могут развиваться боли, отек, тенонит, эритема, экзофтальм, диплопия. Описаны единичные наблюдения тяжелого поражения глазного яблока из-за проникновения гельминта в склеру, ретробульбарное пространство, стекловидное тело [7, 16, 17, 18] и последствия этого в виде двух случаев отслойки сетчатки. Дирофиляриоз в стекловидном теле обнаруживается по характерным движениям, которые больные сравнивают с «движущимся червем, пиявкой, пламенем» перед глазом [19]. Имеются данные о преобладании правосторонней локализации гельминта [7], что в определенной степени подтверждают и наши наблюдения. В трех (из четырех клинических случаев) червь был обнаружен в орбите и под конъюнктивой правого глаза. При любой из форм дирофиляриоза большинство больных предъявляют общие жалобы – слабость, тошнота, раздражительность, беспокойство, нарушения сна, головные боли, аллергические реакции. Иногда наблюдается повышение температуры, выраженные боли в месте нахождения гельминта с иррадиацией по ходу нервных стволов [8].

Диагностика основана на комплексном анализе клинических признаков, анамнестических данных и лабораторных (морфологического и ларвоскопического) исследований. Характерен интермиттирующий характер вялотекущего воспалительного процесса (гранулемы), ци-

кличность возникновения симптомов [10, 13]. Важным фактором в постановке предположительного диагноза является указание на миграцию «узла» (сопровождающегося сильным жжением, отеком) и неэффективность проводимой противовоспалительной терапии. Дифференциальный диагноз проводят с атеромой, флегмоной, фурункулом, кистой, опухолью и другими гранулематозными заболеваниями [1]. Диагностика диروفилариоза при расположении паразита под конъюнктивой обычно не представляет трудностей. При локализации в орбите целесообразно проведение ультразвукового исследования или компьютерной томографии. Клинические проявления, преимущественно местные, поэтому лечение симптоматическое с обязательным хирургическим удалением гельминта [9]. Филярицидные препараты не применяются.

Как уже было отмечено, заболеваемость диروفилариозом растет не только в эндемичных районах (местах с теплым и влажным климатом), но и по всей стране. Так, например, на территории Курганской области было выявлено 6 пациентов с диروفилариозом. Приводим описание собственных клинических случаев.

Наблюдение № 1. Пациентка Д. 52 года, жительница города Кургана, в августе 2007 обратилась поликлинику по месту жительства по поводу болезненного узла (размером с фасоль) в правой височной области, сопровождавшегося жжением и выраженным перифокальным отеком. Клиническая картина расценена как реакция на укус насекомого. Симптоматическая терапия оказалась неэффективна. Через месяц узел справа исчез, но появился на левом виске, что сопровождалось неприятными болезненными ощущениями и разлитым отеком. Через две недели узел опять исчез. Спустя полтора месяца, в области левой скулы вновь появилось плотное болезненное образование. Через десять дней оно переместилось в область верхнего века левого глаза и одновременно с этим появились резкие, жгучие боли в области внутреннего угла, в верхнем веке левого глаза, выраженный отек век и периорбитальных тканей. Пациентка была госпитализирована в областное отделение микрохирургии глаза. При поступлении: жалобы на выраженную слабость, утомляемость в течение всего периода заболевания (с лета). В области верхнего края орбиты плотное опухолевидное образование (15 x 25 мм), отек век, незначительная гиперемия и хемоз конъюнктивы, подвижность глазного яблока в полном объеме. Данные УЗИ: кистовидное образование по верх-

нему краю левой орбиты (9,2 x 11,2 мм). За пределы региона не выезжала последние два года. Был выставлен предварительный диагноз паразитарная гранулема орбиты OS, диروفилариоз (?). Произведена орбитотомия в верхненаружном квадранте. За тарзоорбитальной фасцией вскрыт плотный участок грануляционной ткани и извлечен подвижный гельминт белого цвета, длиной 10 см, который позже идентифицирован, как неполовозрелая особь *Dirofilaria repens*.

Несмотря на то, что северо-западный регион считается не эндемичным для гельминтоза, общая тенденция его распространения к северу коснулась и Ленинградской области [5, 23], некоторые из подобных участвовавших случаев мы наблюдали в Городской многопрофильной больнице № 2.

Клиническое наблюдение № 2. В октябре 2011 года к дежурному врачу – офтальмологу Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМПБ № 2) обратился больной П., 66-летний житель Санкт-Петербурга, с жалобами на гиперемию и отек конъюнктивы правого глаза. Из данных анамнеза можно предположить, что заражение могло произойти в июле-августе 2011 года, во время рыбалки на дачном участке под Санкт-Петербургом (г. Вырица). Пациент отмечал наличие на территории комаров и бродячих собак. Один из укусов насекомых (в область правой щеки) оказался чрезвычайно болезненным. Отмечался сильный зуд, жжение, припухлость и покраснение. Через 12 дней появилось болезненное уплотнение (2 x 2 см) и локальная гиперемия нижнего века правого глаза. За несколько дней узел увеличился, произошло его перемещение сначала под кожу сначала лобной, а впоследствии правой теменной области. Миграция происходила ночью, во время сна, утром уплотнение обнаруживалось на новом месте. Эти проявления сопровождалась аллергической реакцией – отеком век, зудом кожи, ринитом. Обратился в поликлинику по месту жительства и с диагнозом аллергический отек был направлен в больницу № 26, откуда на фоне лечения антигистаминными препаратами выписан с улучшением. Через несколько дней с уплотнением в области верхнего века правого глаза обратился в глазной травматологический пункт, где был поставлен диагноз: паразитарная гранулема верхнего века правого глаза. Гельминт мигрировал в толщу века и его не удалось извлечь. Позже, когда уплотнение переместилось под конъюнктиву правого глаза, обратился в ГМПБ № 2. В ходе хирургического вмешательства извлечен

нитевидный червь белого цвета 13 см длиной и диаметром 0,6 мм (рис. 4 и рис. 5). В паразитологической лаборатории идентифицирована неполовозрелая самка *D. repens*. Примечательно, что укус комара был в область правой щеки и по клинической картине можно судить о миграции гельминта под конъюнктиву правого глаза.

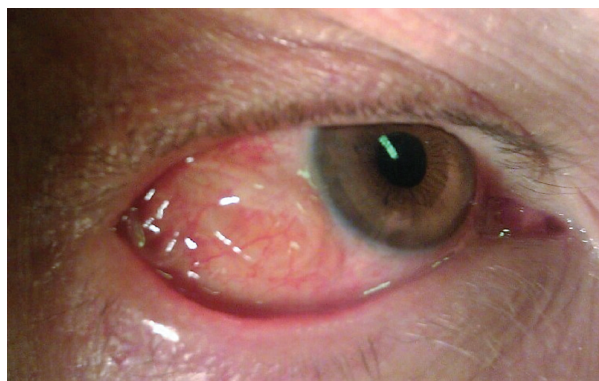


Рис. 4. Больной П., гельминт под конъюнктивой OD



Рис. 5. Больной П., извлеченный гельминт

Клиническое наблюдение № 3. В январе 2015 года, в ГМПБ № 2 к дежурному врачу-офтальмологу обратился пациент Ф., 64 лет, житель Ленинградской области, с жалобами на отек и гиперемию конъюнктивы правого глаза. Со слов больного, в летний период 2014 года во время рыбалки на берегу закрытого водоема его кусали насекомые. Жалобы появились в октябре 2014 г. В глазном травматологическом пункте был поставлен диагноз: «Движущееся инородное тело конъюнктивы. Гельминт?». При осмотре в ГМПБ № 2 визуально было обнаружено подвижное образование под конъюнктивой правого глаза (рис. 6). С целью иммобилизации гельминта введен 2% раствор лидокаина, произведена конъюнктивотомия и извлечен живой белый червь диаметром 0,6 мм, длиной 13,5 см (рис. 7), который был отправлен в лабораторию медицинской паразитологии и тропических заболеваний кафедры инфекционных болезней

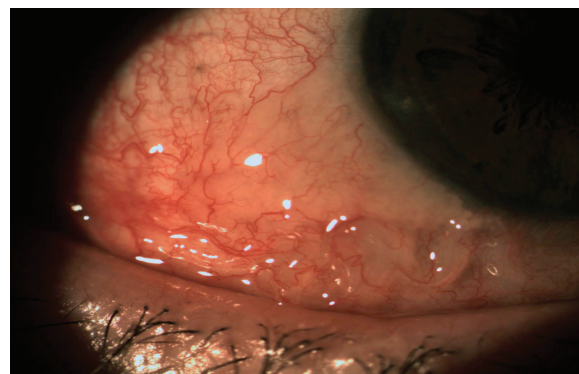


Рис. 6. Больной Ф., гельминт под конъюнктивой OD

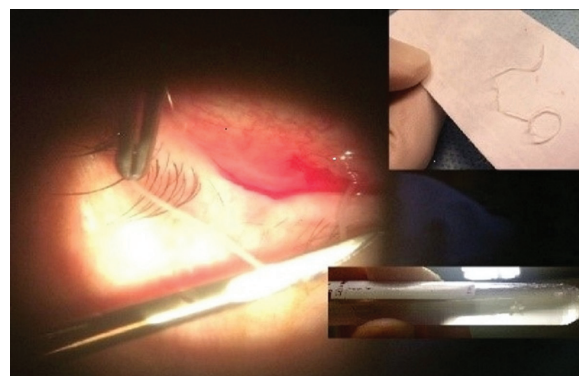


Рис. 7. Больной Ф., извлечение гельминта

Военно-Медицинской Академии для установления вида. Заключение: неполовозрелая самка *Dirofilaria repens*.

Клиническое наблюдение № 4. 22 декабря 2016 г., в ГМПБ № 2 обратилась пациентка С., 53 лет, жительница Ленобласти, с жалобами на безболезненное образование и чувство «шевеления» в области верхнего века правого глаза. При обследовании у верхнего края орбиты определялось плотноэластическое опухолевидное образование (1,0 x 1,5 см), конъюнктивa незначительно гиперемирована. За пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области больная не выезжала. В июле 2016 г. находилась в г. Тосно, где были загрязненные водоемы и много комаров. В августе возникло ощущение «ползания под волосистой частью головы». В октябре появилось припухлость над верхним веком. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, откуда и была направлена. Объективно: OD – веки слегка отечны, легкий птоз, в области тканей верхне-медиальной части орбиты мягко-эластическое образование. Предварительный диагноз: новообразование орбиты (киста?) OD. Выполнена транскутанная верхне-внутренняя орбитотомия. В ходе вмешатель-

ства вскрыта стенка кистовидного инкапсулированного образования, обнаружен подвижный нитевидный гельминт длиной 14,3 см (рис. 8 и рис. 9). Позже, паразит был идентифицирован как неполовозрелая самка *Dirofilaria repens*.

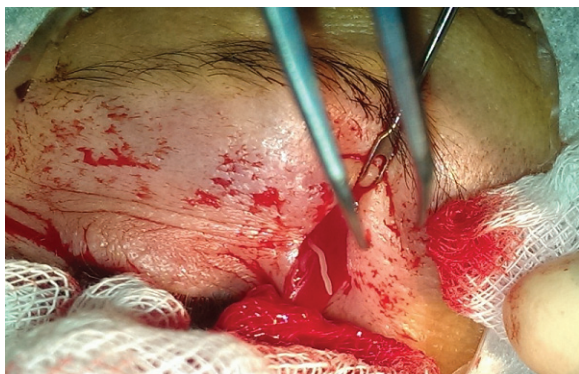


Рис. 8. Больная С., Орбитотомия OD, удаление гельминта



Рис. 9. Извлеченный гельминт

Во всех случаях с учетом локализации поражения, клиники, и данных паразитологического исследования заболевание было верифицировано как диروفилариоз. За пределы своих регионов пациенты не выезжали в течение последних 2-х, 3-х, 3,5 и 2,5 лет соответственно. Учитывая анамнез заболевания, цикл развития диروفиларий и необычно жаркое лето (во всех случаях), возникновение заболевания следует рассматривать, как местную инфекцию. Заражение произошло на территории Курганской и Ленинградской области, что соответствует тенденции расширения ареала гельминтоза к северу. В связи с участвовавшими случаями офтальмодиروفилариоза врачам необходимо проявлять особую настороженность в отношении этой паразитарной инвазии.

Литература

1. Барашкова С.В. Случай диروفилариоза у подростка в Санкт-Петербурге. Клинико-морфологическая характеристика. // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 108-110.
2. Супряга В.Г., Сергиев В.П., Бронштейн А.М. с соавт. Итоги изучения диروفилариоза человека в России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – № 3. – С. 3-9.
3. Pampiglione, S. Dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in Italy, an emergent zoonosis: report of 60 new cases. /S. Pampiglione [et al.] // Histopathology. – 2001. – № 38 (4). – P. 344-354.
4. Романова Е.М., Индирякова Т.А., Зонина Н.В. Экологическая обусловленность распространения диروفилариоза в Ульяновской области // Журнал Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – Т. 11. – № 1 (4). – С. 793-795.
5. Профилактика диروفилариоза. Методические указания. МУ 3.2.188004 (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 03.03.2004).
6. Авдюхина Т.И., Постнова В.Ф., Абросимова Л.М. и др. Диروفилариоз (*D. repens*) в РФ и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция её изменения // Мед. паразитол. – 2003. – № 4. – С. 44-48.
7. Галимзянов Х.М. Диروفилариоз: новый взгляд на проблему // Астраханская государственная медицинская академия. – "Alma mater". – 2010. – В. 91. – С. 6-7.
8. Скородумова Н.П., Агаркова Л.Д. Диروفилариоз – уже не экзотика // «Новости медицины и фармации». – Донецк. – 2010. – № 33.
9. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз // М.: Медицина. – 1988. – С. 35; 110-114.
10. Файзрахманов Р.Р., Файзрахманова О.А., Собынин Н.А. Случай диروفилариоза век. // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 1 – С. 23.
11. Артамонова А.А., Нагорный С.А., Стрельникова Г.В., Левченко Л.В. Диروفилариозы у людей и собак в Ростовской области // Тез. докл. VII Всесоюзного съезда общества эпидемиологов, микробиологов, паразитологов. – М., 1997. – Т 1. – С. 326-327.
12. Азнабаев М.Т., Бабушкин А.Э., Мальханов В.В. Редкие случаи в клинической офтальмологии. // «Уфимский НИИ глазных болезней». – 2001. – 58 с.
13. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. – М., 1993. – С. 137-139.
14. Nozais JP, Bain O, Gentilini M. A case of subcutaneous dirofilariasis (*Nochtiella repens*) with microfilaremia originating in Corsica. // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 1994. – Т. 87. – P. 183-185.

15. Ranie Y., Machamudov Z., Garzovi J.H. Subconjunctival Infection with *Dirofilaria repens* // Israel Medical Association Journal, 2006. – Vol. 8. – P. 139.

16. Дронова А.П., Усанова Е.Б. Случай дирофиляриоза органа зрения // Офтальмол. журн. – 1997. – № 5. – С. 382.

17. Мурашко В.А., Позняк Н.И., Ковшель Н.М. Случай дирофиляриоза с ретробульбарной ло-

кализацией инкапсулированного паразита // Белорус. офт. журнал. – 2000. – № 6. – С. 72-73.

18. Тимохина Н.Г., Беляк Т.П. Случай филяриоза склеры // Вестн. офтальмол. – 1988. – № 2. – С. 63-64.

19. Водовозов А.М., Яруллин Г.Я., Дьяконова С.В. Круглый червь (*Dirofilaria repens*) в стекловидном теле человека. – Труды ВГМИ. – 1975. – Т. 28. – С. 387-392.

Н.Г. Зумбулидзе

Тел.: +79213144417

E-mail: guramovna@gmail.com

Н.Г. Зумбулидзе, В.М. Хокканен, Ф.О. Касимов. Дирофиляриоз органа зрения в зоне умеренного климата (клинический случай) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 125-130.

OCULAR DIROFILARIASIS CASES IN A TEMPERATE ZONE

N.G. Zumbulidze, V.M. Khokkanen, F.O. Kasimov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Over the last years, there is a pronounced tendency of increase in number of dirofilariasis infected animals and humans in the temperate climate area. In the article, four clinical cases of ocular dirofilariasis are presented, diagnosed in Ural and North-Western Regions of the Russian Federation. Upon larvoscopic examination, *Dirofilaria Repens* immature female was identified in all cases.

Key words: dirofilariasis, transmissive, human, spread, Russia, area, *Dirofilaria Repens*, *Dirofilaria Immitis*.

Authors

N.G. Zumbulidze

Tel.: +79213144417

E-mail: guramovna@gmail.com

N.G. Zumbulidze, V.M. Khokkanen, F.O. Kasimov. Ocular dirofilariasis cases in a temperate zone // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 125-130.

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ КРОВОПОТЕРИ, ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЗАДИОБОДОЧНОГО ГАСТРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА

Б.В. Сизуа, В.П. Земляной, А.М. Данилов, С.Е. Климов, О.А. Романенко, А.О. Родин
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хирургическое лечение желудочно-кишечных кровотечений на настоящий момент базируется, прежде всего, на топической дооперационной диагностике их источника. В связи с этим лечение больных кровотечением из неустановленных источников представляет собой трудную задачу и сопровождается высокой летальностью. При отсутствии инструментального подтверждения конкретного источника, целесообразно ориентироваться на клиническую картину, о чем свидетельствует приведенный случай успешного хирургического лечения пациента с кровотечением из хронической язвы двенадцатиперстной кишки после формирования позадиободочного гастроэнтероанастомоза.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, болезни оперированного желудка, язвенная болезнь.

Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) из неустановленных источников по-прежнему остается одной из самых сложных проблем неотложной хирургии. Следует отметить, что при ЖКК с неустановленным до операции источником кровотечения летальность может достигать 80% [1, 2, 3, 4]. Такие высокие цифры летальности связаны с принятой консервативной тактикой ведения данной группы пациентов, а также и с тем обстоятельством, что в 15% наблюдений источник кровотечения располагается в труднодоступной для диагностики локализации – в тонкой (1%) или ободочной кишке (14%) [5, 6, 7, 8].

В доступной нам литературе не удалось обнаружить случаи кровотечения из хронической язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), после формирования позадиободочного гастроэнтероанастомоза. Вероятно, это связано с тем, что гастроэнтероанастомоз как самостоятельный вид хирургического лечения язвенной болезни не используется последние 90-100 лет, а также и с тем фактом, что после подобных вмешательств образуется, как правило, пептическая язва анастомоза. Ниже приводим клиническое наблюдение из собственной практики.

Больной Ч., 26 лет поступил в Елизаветинскую больницу Санкт-Петербурга 03.10.2008 г. через 4 суток с момента ухудшения состояния с жалобами на слабость, головокружение, черный стул. Из анамнеза стало известно, что страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с 2000 года; в 2000 и 2001 г. перенес оперативные

вмешательства, характер и объем которых уточнить не представлялось возможным. При поступлении состояние пациента расценено как средней степени тяжести. $P_s = 88$ уд. в 1' ритмичный, АД=110/65 мм. рт. ст. Со стороны органов груди без патологии. Живот мягкий, безболезненный. При ректальном исследовании – патологических образований на высоте пальца не обнаружено, кал черного цвета. В клиническом анализе крови – Hb 74 г/л, Eг $2,41 \times 10^{12}$ /л., Ht 21. При экстренной фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) выявлены: скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и признаки рефлюкс-эзофagита, а также выраженная деформация выходного отдела желудка. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована. Залуковичный отдел проходим. Данных за кровотечение нет.

Учитывая анамнез и клинические признаки рецидивирующего кровотечения с тяжелой степенью кровопотери принято решение о выполнении оперативного вмешательства. Произведена лапаротомия, рассечение спаек. При ревизии органов брюшной полости обнаружена хроническая циркулярная пилородуоденальная язва пенетрирующая в головку поджелудочной железы, с признаками декомпенсированного стеноза и продолжающегося кровотечения. После рассечения желудочно-ободочной связки выявлен ранее сформированный, функционирующий, позадиободочный гастроэнтероанастомоз по Гаккеру (рис. 1).

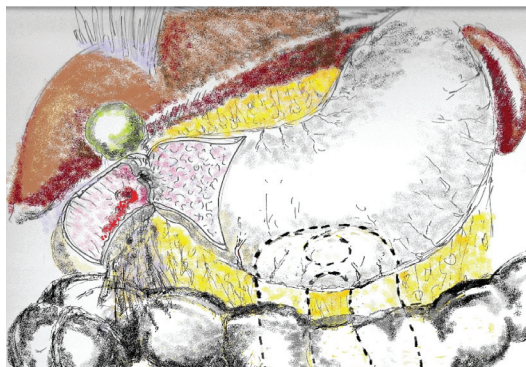


Рис. 1. Изображение хронической циркулярной пилородуоденальной язвы с признаками продолжающегося кровотечения с позадибодочным гастроэнтероанастомозом по Гаккеру

Учитывая характер осложнений, принято решение о выполнении радикальной операции. Произведена мобилизация единым блоком дистальных 2/3 желудка вместе с верхним отделом ДПК, с приводящей и отводящей петлями тощей кишки и гастроэнтероанастомозом с последующей резекцией. Культия ДПК сформирована «норильским» способом. Сформирован гастроэнтероанастомоз по Ру-Юдину с установкой декомпрессивного зонда в культю желудка и проведением интестинального зонда для питания за гастроэнтероанастомоз. Культия желудка фиксирована в окне мезоколон.

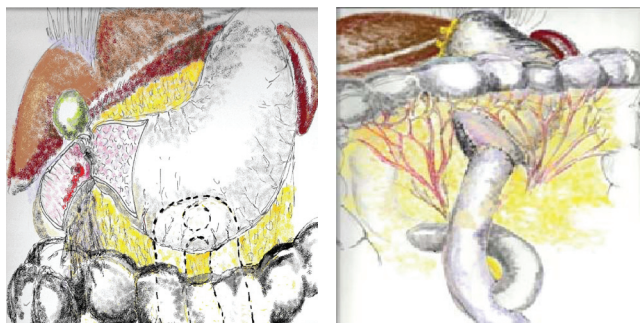


Рис. 2. Мобилизация и резекция 2/3 желудка по способу Ру-Юдина

Послеоперационное течение гладкое. Больной был выписан из стационара на 14 суток. В настоящее время пациент практически здоров.

Вероятно, диагностическая ошибка была связана с тем, что декомпенсированный язвенный стеноз выходного отдела желудка при эндоскопическом исследовании был расценен как деформация выходного отдела желудка, а гастроэнтероанастомоз по Гаккеру принят за луковицу двенадцатиперстной кишки (рис. 3).

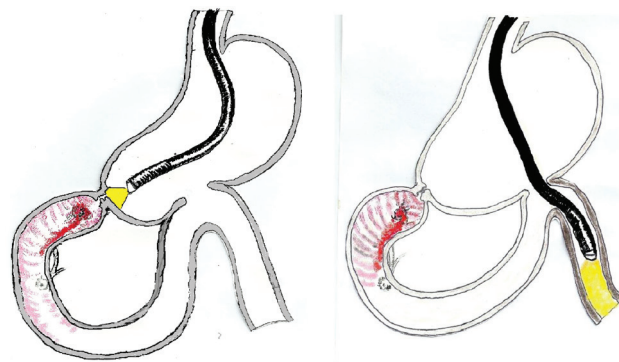


Рис. 3. Эндоскопическое исследование: гастроэнтероскопия

Однако, справедливости ради, необходимо отметить, что гастроэнтероанастомоз по Гаккеру формируется с использованием шпоры и технически выполнить дуоденоскопию, как это изображено на рисунке 4, практически не удается никогда.



Рис. 4. Эндоскопическое исследование: гастројејунодуоденоскопия

Но, с другой стороны, отсутствие большого дуоденального сосочка, а также рельеф слизистой тощей кишки должны были насторожить специалиста, выполняющего эндоскопическое исследование.

Данная диагностическая ошибка лишней раз демонстрирует главенствующую роль клинической картины в определении лечебной тактики. Благодаря такому подходу было своевременно выявлено и устранено жизнеугрожающее осложнение язвенной болезни. Приведенный клинический случай свидетельствует о значительных сложностях диагностики и хирургического лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями, ранее оперированных по поводу осложнений язвенной болезни, при отсутствии эндоскопических данных за кровотечение.

Литература

1. *Иванова, Е.В.* Современные методы энтероскопии в диагностике и лечении заболеваний тощей и подвздошной кишки / Е.В. Иванова // докт. мед. наук. – М. – 2013.

2. *Парфенов, А.И.* Энтерология / А.И. Парфенов // Руководство для врачей. М.: МИА. – 2009. – 880 с.

3. *Alexander, J.A.* Capsule endoscopy and balloon-assisted endoscopy: competing or complementary technologies in the evaluation of small bowel disease? / J.A. Alexander, J.A. Leighton // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2009. – № 25. – P. 433-437.

4. *Bollinger, E.* Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population / E. Bollinger // World J. Gastroenterol. – 2012. – Nov. 21;18. – P. 6235-6239.

5. *Шельгин, Ю.А.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных ангиодисплазий кишечника / Ю.А. Шельгин,

С.И. Ачкасов, Е.И. Брехов и др. // Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». М., 2013. – 13 с.

6. *Малков, И.С.* Избранные разделы неотложной абдоминальной хирургии / И.С. Малков // Монография. Гос. бюджетное образовательное учреждение доп. проф. образования "Казанская гос. мед. акад." М-ва здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Казань: Изд-во Казанского гос. технического ун-та, 2013. – 405 с.

7. *Assche, G.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G. Assche, A. Dignass, J. Panes // Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. – Vol. 4. – P. 7-27.

8. *Gayer, C.* Acute lower gastrointestinal bleeding in 112 patients admitted to an urban emergency medical center / C. Gayer, A. Chino, C. Lucas et al. // Surgery. – 2009. – № 146. – P. 600-607.

Б.В. Сигуа

Тел.: 8-911-197-93-43

E-mail: dr.sigua@gmail.com

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.М. Данилов, С.Е. Климов, О.А. Романенко, А.О. Родин. Реконструктивная операция при хронической язве двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением с тяжелой степенью кровопотери, после формирования позадиободочного гастроэнтероанастомоза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 131-134.

THE WAY OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CHRONIC DUODENAL ULCER,
COMPLICATED BY BLEEDING WITH SEVERE BLOOD LOSS
AFTER RETROCOLIC GASTROJEJUNOSTOMY

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, A.M. Danilov, S.E. Klimov, O.A. Romanenko, A.O. Rodin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint-Petersburg, Russia

Summary. Currently, surgical treatment of gastrointestinal bleeding is based primarily on topical preoperative identification of their source. In this regard, the treatment of patients with bleeding from unknown sources is a difficult task and is accompanied by a high mortality rate. In such cases, in the absence of confirmation of gastrointestinal bleeding source, treatment should base on the clinical picture. A successful case of surgical treatment of patient with chronic duodenal ulcer, complicated with bleeding after retrocolic gastroenteroanastomy is described.

Keywords: gastrointestinal bleeding, diseases of operated stomach, gastric ulcer.

Б.В. Сигуа
Tel.: 8-911-197-93-43
E-mail: dr.sigua@gmail.com

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, A.M. Danilov, S.E. Klimov, O.A. Romanenko, A.O. Rodin. The way of reconstructive surgery in chronic duodenal ulcer, complicated by bleeding with severe blood loss after retrocolic gastrojejunostomy // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 2. – P. 131-134.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами, инициалы и фамилию автора(авторов), наименование учреждения, где выполнена работа – все данные на **русском и английском языках, номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. Статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.